

Zur Morphologie regionärer Lymphknoten
bei metastasierenden malignen Tumoren

von
Götz-Axel von Schön-Angerer
aus München

1978

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Zur Morphologie regionärer Lymphknoten
bei metastasierenden malignen Tumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt
von

Götz-Axel von Schön-Angerer
aus München

Mainz 1978



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. R. Wolf
1. Gutachter: Prof. Dr. J. Löhr
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Paulini

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	EINLEITUNG	1
2.	ERGEBNISTEIL	3
2.1	Material und Methode	3
2.2	Histologische und statistische Ergebnisse	7
2.2.1	Nichtverhornendes Plattenepithel-Karzinom	14
2.2.2	Verhornendes Plattenepithel-Karzinom	21
2.2.3	Carcinoma solidum simplex	
	Carcinoma solidum medullare	28
2.2.4	Semimaligne Tumoren	36
2.2.5	Maligne mesenchymale Tumoren	42
2.2.6	Adeno-Karzinome	49
2.3	Statistischer Ergebnisteil	55
2.3.1	Fallerhebungsbögen	55
2.3.2	Zweidimensionale Verteilungstabellen	58
2.3.3	Dreidimensionale Verteilungstabellen	58
2.3.4	Signifikanzberechnungen der Variablenkombinationen	59
3.	DISKUSSION	74
4.	ZUSAMMENFASSUNG	82
5.	LITERATURVERZEICHNIS	84
6.	LEBENS LAUF	91

1. EINLEITUNG

Ein histologisches und klinisches Kriterium maligner Tumoren ist ihre Fähigkeit, Metastasen zu bilden. Diese können canaliculär, hämatogen oder lymphogen entstehen. Während maligne epitheliale Tumoren die primär lymphogene Aussaat bevorzugen, scheinen die malignen mesenchymalen Tumoren sich vorwiegend auf hämatogenem Wege auszubreiten.

Lymphknotenmetastasen maligner Tumoren sind deshalb von besonderem Interesse, weil im ubiquitären lymphatischen System des menschlichen Organismus ein Teil der immunologischen Abwehr lokalisiert ist. Die morphologisch faßbaren Reaktionen in noch metastasenfremen und bereits metastasenbetroffenen Lymphknoten sind vielfältiger Art und vielfach im Tierversuch untersucht worden (BARUAH, 1960; GORTON und LINELL, 1957; TURK und WILLOUGHBY, 1967; FISHER et al., 1973; EDWARDS, 1971). Dabei sollen antigenisch wirkende Tumorzellbestandteile im Lymphknoten die Produktion von humoralen oder zellständigen Antikörpern mit initialer Immunoblastenproliferation und rapider Vermehrung von Plasmazellen auslösen (EDWARDS et al., 1971; STRÄULI, 1960; BARUAH, 1960; GNIRS, 1954; LENNERT, 1961; MOHALLATEE et al., 1970). Eine abschließende Bewertung der komplexen- und nicht einheitlich ablaufenden Immunantwort von Lymphknoten im Abflußgebiet maligner Tumoren steht noch aus. Möglicherweise nimmt das Immunsystem wesentlichen Einfluß auf die Ausbreitung und damit auch die Prognose metastasierender Tumoren.

Weitere histologische Veränderungen in metastatisch durchsetzten Lymphknoten sind die Nekrose und die Fibrose. Besonders die Fibrose kann dabei das mikroskopische Bild im Lymphknoten derart verändern, daß der Diagnostiker vor größten Schwierigkeiten gestellt ist.

Die bunte Vielzahl morphologischer Phänomene im metastasierten Lymphknoten führte zu einer Reihe von Fragen, auf die in vorliegender Arbeit eingegangen werden soll:

1. Besteht eine Abhängigkeit zwischen histologischem Typ des Primärtumors und den morphologisch erkennbaren Reaktionen im metastatisch destruierten Lymphknoten?
2. Beeinflussen der Ort des metastasierten Lymphknotens, Alter und Geschlecht des Tumorträgers das morphologische Bild im Lymphknoten?

2. ERGEBNISTEIL

2.1 Material und Methode

Ziel der Arbeit war es, in tausend Fällen metastatisch durchgesetzter Lymphknoten Qualität und Quantität einer metastasenabhängigen Morphologie zu bestimmen.

Die tausend Fälle wurden aus dem Journalmaterial der Jahre 1968 bis 1976 des pathologischen-anatomischen Institutes am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität zusammengefaßt. Als Primärtumoren aus der Karzinomgruppe wurden

1. das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom,
2. das verhornende Plattenepithelkarzinom,
3. das Carcinoma solidum simplex,
4. das Carcinoma solidum medullare sowie
5. das Adeno-Karzinom

gewählt. Als semimaligne Tumoren, welche fakultativ metastasieren, wurden pleomorphe Adenome, die adenoid-zystischen Karzinome sowie Mukoepidermoid-Tumoren gewertet. Die Vergleichsgruppe der malignen mesenchymalen Tumoren umfaßte Sarkome unterschiedlichen morphologischen Aufbaues, HODGKIN-Lymphome vom nodulärsklerosierenden Typ und die polymorphe Gruppe der malignen non-HODGKIN-Lymphome im Sinne von LENNERT (1976).

Als Primärsitz der Tumoren wurden in der Gruppe 1 die Mundhöhle mit Lippen, Wangen, Zunge und Kieferhöhle definiert. In der Gruppe 2 wurden die malignen Tumoren der Mundspeicheldrüsen zusammengefaßt. Die malignen Tumoren der Gaumen- und Rachentonsillen stellten die Gruppe 3 dar. Die Pharynx-Malignome waren in der Gruppe 4, diejenigen des Larynx in der Gruppe 5 vertreten. Die metastasierenden Tumoren des Bronchialsystems wurden in der Gruppe 6 berücksichtigt, die Mammakarzinome stellten die Gruppe 7. Karzinome und Sarkome des Magen- und Darmtraktes, sowie der weiblichen und männlichen

Genitalien wurden in der Gruppe 8 aufgeführt. Die Sonderklasse 9 betraf die HODGKIN-Lymphome.

Das Alter der betroffenen Patienten wurde in Dekaden angegeben.

Eine therapiebedingte Einflußnahme auf die betroffenen Lymphknoten konnte nicht berücksichtigt werden, da keine Angaben über eine erfolgte Radio- oder Cytostatikatherapie vorlagen.

Insgesamt wurden acht Lymphknotengruppen untersucht:

1. Noduli lymphatici submentales
Noduli lymphatici submandibulares
2. Noduli lymphatici cervicales superiores
Noduli lymphatici cervicales inferiores
3. Noduli lymphatici supra-claviculares
4. Noduli lymphatici tracheales
Noduli lymphatici tracheobronchiales sup. + inf.
5. Noduli lymphatici mediastinales anteriores
Noduli lymphatici parasternales
Noduli lymphatici pectorales
Noduli lymphatici centrales
Noduli lymphatici apicales
6. Noduli lymphatici gastrici
Noduli lymphatici coeliaci
Noduli lymphatici iliaci
Noduli lymphatici hepatici
Noduli lymphatici pankreati
7. Noduli lymphatici sacrales
Noduli lymphatici iliaci interni
Noduli lymphatici anorectales
Noduli lymphatici sacrales
Noduli lymphatici lumbales
Noduli lymphatici parauterini
Noduli lymphatici glutei sup. + inf.

8. Noduli lymphatici inguinales superficiales

Noduli lymphatici inguinales profundi.

Bei der Bestimmung, der mit der Metastasierung verbundenen Lymphknotenreaktionen, mußten typische Altersveränderungen im Sinne einer Altersfibrose und Alterslipomatose berücksichtigt werden. Darunter wurde definitionsgemäß die im Gefolge der alternstypischen lymphatischen Atrophie einhergehende Substitution mit Fettvacatgewebe verstanden. Die Altersatrophie zeigt in Abhängigkeit vom regionalen Standort des Lymphknotens außerdem eine Zunahme des retikulären und kollagenen Fasergewebes.

Unter dem Begriff reaktive Hyperplasie wurden nach der Definition von LENNERT eine Hyperplasie der lymphknoteneigenen Zellen mit Vermehrung der Sinusretothelien und Proliferation von Lymphozyten, Stammzellen, Plasmazellen und Mastzellen verstanden.

Bei der Diagnose Lymphadenitis wurden die histologischen Kriterien Hyperämie, Exsudation und zelluläre Infiltration, Auftreten pathologischer Zellformen, Sinushistiozytose sowie endzündliche Mitreaktionen der Lymphknotenkapsel angewendet.

In metastatisch durchsetzten Lymphknoten wurden nach Epitheloidzellgranulomen gesucht und ihr Auftreten in zwei quantitativen Stufen festgehalten.

An den Lymphknoten wurde zunächst das Ausmaß der metastatischen Zerstörung festgehalten, wobei bei dieser Bestimmung die rein zellige Tumordinfiltration mit einer tumorinduzierten Lymphknotenfibrose zusammengefaßt wurde. Das Ausmaß der metastatischen Destruktion wurde in 5 von 1 - 5 aufsteigenden Graduierungen festgehalten. Dabei bedeutet die Graduierung 1, daß nur kleine Tumorzellgruppen, etwa im Bereich des Randsinus, auftraten, während die Graduierung 5 eine

vollständige Lymphknotenzerstörung anzeigte.

Die Metastasen wurden hinsichtlich ihrer strukturellen Wachstumseigenarten differenziert. Fünf grundsätzlich verschiedene Wachstumsformen der Lymphknotenmetastasen schienen abgrenzbar:

1. fleckförmig
2. großflächig-solid
3. ringförmig
4. diffus-disseminiert
5. mäanderförmig

Bei jeder dieser Wachstumsformen wurde geprüft, ob sie gelegentlich, überwiegend oder vorherrschend auftraten. In einer gesonderten Berechnung wurden die Kombinationen der fünf metastatischen Wachstumsformen untersucht.

Berücksichtigt wurde auch das Ausmaß (fleckförmig-kleinflächig) des nekrotischen Zerfalls von Lymphknotenmetastasen.

In allen Fällen wurde weiterhin das quantitative Verhältnis zwischen tumorinduzierter Bindegewebsneubildung im Lymphknoten zu rein zellulärer Komponente der Metastasen bestimmt. Dieser Bindegewebs-Tumor-Quotient wurde in acht Stufen aufgegliedert, wobei der Quotient 1 : 5 einen Teil Bindegewebe und fünf Teile zelluläre Metastase, der Quotient 4 : 5 umgekehrt vier Teile Bindegewebe und einen Teil zellulärer Tumoranteil bedeuten.

Von den primär zusammengestellten tausend Fällen von Lymphknotenmetastasen konnten nach der histologischen Aufarbeitung, der mikroskopischen Durchmusterung und der statistischen Erfassung nur achthundertachtzig Fälle berücksichtigt werden. Die scirrhösen Karzinome wurden ebenso ausgemustert, wie die Fälle, bei denen das histologische Bild keinen ein-

deutigen Hinweis darauf gab, daß die untersuchte Metastase in der Tat eine Lymphknotenmetastase und nicht etwa eine Weichgewebismetastase war.

Von den tausend Fällen wurden neue histologische paraffin-eingebettete Schnittpräparate angefertigt und den Färbungen Hämatoxilin-Eosin, van GIESON, Eisen und Silber (nach GOMÖTI) unterzogen.

2.2 Histologische und statistische Ergebnisse

Die statistische Begutachtung des Untersuchungsmaterials erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Es wurden zwei- und dreidimensionale Fallverteilungstabellen aufgestellt, die eine Korrelationsbestimmung der Untersuchungsparameter erlaubte, ferner wurden die dazugehörigen Zeilenprozente errechnet und nach statistischen Signifikanztests durchgemustert. Das gesamte Untersuchungsprogramm umfaßte 21 Variable, wobei die einzelnen Variablen zwischen zwei und neun Klassen aufwiesen. Die Fallverteilungstabellen wurden in folgenden Variablenkombinationen aufgestellt:

VARIABLE	kombiniert mit	VARIABLE zweidimensional	VARIABLE dreidimensional	Klasse
1 (histol. Typ d. Malignoms)	-	2 (Primärsitz d. Malignoms)	-	-
1	-	3 (Patientenalter in Dekaden)	-	-
1	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quotient)	-	-
2 (Primärsitz d. Malignoms)	-	1 (histol. Typ d. Malignoms)	-	-
2	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quotient)	-	-
2	-	8 (Altersfibrose)	-	-
3 (Patientenalter in Dekaden)	-	4 (Geschlecht)	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)	-
3	-	4 (Geschlecht)	14	1
3	-	4	14	2
3	-	4	14	3
3	-	4	14	4
3	-	4	14	5
3	-	4	14	6
3	-	4	14	7
3	-	4	14	8

VARIABLE	kombiniert mit	zweidimensional	VARIABLE dreidimensional	Klasse
3 (Patientenalter in Dekaden)	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)		
3	-	8 (Altersfibrose)		
4 (Geschlecht)	-	8 (Altersfibrose)		
4	-	12 (Nekrose)		
4	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)		
4	-	3 (Patientenalter in Dekaden)	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)	
4	-	3	14	1
4	-	3	14	2
4	-	3	14	3
4	-	3	14	4
4	-	3	14	5
4	-	3	14	6
4	-	3	14	7
4	-	3	14	8
5 (Therapie I, Radiotherapie)	-	- entfällt	-	
6 (Therapie II, Zytostatika)	-	- entfällt	-	
7 (Lymphknotenort - m. acht Klassen für d. jew. Entnahme- ort)	-	8 (Altersfibrose)		
7	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)		

VARIABLE	kombiniert mit	VARIABLE zweidimensional	VARIABLE dreidimensional	Klasse
8 (Altersfibrose)	-	1 (Histol. Typ d. Primärtumors)		
8	-	2 (Primärsitz d. Malignoms)		
8	-	3 (Alter in Dekaden)		
8	-	4 (Geschlecht)		
8	-	7 (Lymphknoten-Ort)		
8	-	10 (Reaktive Hyper- plasie)		
8	-	11 (Lymphadenitis)		
8	-	12 (Nekrose)		
8	-	13 (Epitheloidgra- nulom)		
8	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)		
8	-	15 (Wachstumsart d. Metastase- fleck- förmig)		
8	-	16 ("großflächig- solide)		
8	-	17 ("ringförmig)		
8	-	18 ("diffus-disse- miniert)		
8	-	19 ("mäanderförmig)		

VARIABLE	kombiniert mit	VARIABLE	
		zweidimensional	dreidimensional Klasse
8	-	20 (Ausmaß d. metast. Destruktion)	
9 (Alterslipomatose)	-	14 (Bindegewebs-Tumor-Quot.)	
10 (Reaktive Hyperplasie)	-	8 (Altersfibrose)	
10	-	14 (Bindegewebs-Tumor-Quot.)	
11 (Lymphadenitis)	-	8 (Altersfibrose)	
11	-	14 (Bindegewebs-Tumor-Quot.)	
12 (Nekrose)	-	8 (Altersfibrose)	
12	-	14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient)	
13	-	8	
13	-	14	
14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient) Klasse 1 - Klasse 8	-	3 (Alter in Dekaden)	4 (Geschlecht) 1-8
14	-	1 (histol. Typ. d. Malignoms)	
14	-	2 (Primärsitz)	
14	-	3 (Alter in Dekaden)	
14	-	4 (Geschlecht)	
14	-	7 (Lymphknotenort)	

VARIABLE	kombiniert mit	VARIABLE	
		zweidimensional	dreidimensional Klasse
14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient)	-	8 (Altersfibrose)	
14	-	9 (Alterslipomatose)	
14	-	10 (Reaktive Hyperplasie)	
14	-	11 (Lymphadenitis)	
14	-	12 (Nekrose)	
14	-	13 (Epitheloid-Granulom)	
14	-	15 (Wachstumsart d. Metastase - fleckförmig)	
14	-	16 ("großflächig-solide)	
14	-	17 ("ringförmig)	
14	-	18 ("diffus-disseminiert)	
14	-	19 ("mäanderförmig)	
14	-	20 (Ausmaß der metastat. Destruktion)	
15 (Wachstumsart d. Metastase fleckförmig)	-	8 (Altersfibrose)	
15	-	14 (Bindegewebs-Tumor-Quot.)	

VARIABLE	kombiniert mit	VARIABLE	
		zweidimensional	dreidimensional Klasse
16 (Wachstumsart der Metastase großflächig-solid)	-	8 (Altersfibrose)	
16	-	14 (Bindegewebs- Tumor-Quot.)	
17 (Wachstumsart der Metastase ringförmig)	-	8	
17	-	14	
18 (Wachstumsart der Metastase diffus-disseminiert)	-	14	
18	-	8	
19 (Wachstumsart der Metastase mäanderrförmig)	-	14	
19	-	8	
20 (Ausmaß der metastat. Destruction)	-	14	
20	-	8	

Für alle diese Fallverteilungstabellen wurden mit den oben angeführten Kombinationen Zeilenprozentberechnungen abgeschlossen, die Aussagen über die relativen Verhältnisse der Parameter erlaubten. Die Verteilungstabellen wurden weiterhin statistischen Signifikanzberechnungen unterzogen.

2.2.1 Nichtverhornendes Plattenepithel-Karzinom

Von den insgesamt berücksichtigten metastasierenden Karzinomen und Sarkomen waren insgesamt 104 nichtverhornende Plattenepithel-Karzinome. Bei der Auswertung dieser Tumoren wurde ihr jeweiliger histologischer Differenzierungs- und Ausreifungsgrad vernachlässigt.

Von den 104 nichtverhornenden Plattenepithel-Karzinomen waren

- 23 im Bereich der Mundhöhle
- 2 in den Mundspeicheldrüsen
- 17 in den Gaumentonsillen
- 19 in allen Abschnitten des Pharynx
- 20 in allen Abschnitten des Larynx
- 12 im links- und rechtsseitigen Bronchialsystem
- 1 in der rechten weiblichen Mamma
- 10 im Bereich des männlichen und weiblichen Genitale und Intestinaltrakt

lokalisiert.

Von diesen Tumoren traten

- 7 in der 4. Lebensdekade
- 20 in der 5. Lebensdekade
- 22 zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr
- 31 zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr
- 24 in der 8. und 9. Lebensdekade

auf.

In dieser Tumorgruppe wurden ausschließlich die regionären, im direkten Metastasierungsweg gelegenen Lymphknoten extirpiert und histologisch untersucht. Lymphknoten-Fernmetastasen traten in keinem der Fälle auf. Zu jedem der einzelnen Fälle war mindestens einer, bei den nichtverhornenden Plattenepithel-Karzinomen der Zunge, Mundspeicheldrüsen, des Pharynx und Larynx eine ganze absteigende Lymphknotenkette zur Untersuchung gekommen. Diese umfaßten die Noduli lymphatici submentales bis N11. supra-claviculares, entsprechend der in diesen Fällen fast regelmäßig durchgeführten radikalen ein- oder zweiseitigen Neck-dissection-Operationen.

In Einzelfällen wurden auch retroaurikulär und nuchal gelegene Lymphknoten miterfaßt. Bei den zwölf Bronchialkarzinomen waren neben den pulmonalen und bronchopulmonalen auch die Noduli lymphatici im oberen, sowie dem vorderen und hinteren Mediastinum häufig auch paratracheale Lymphknoten aufgearbeitet worden.

In vierzehn der hundertvier Lymphknotengruppen wurden altersfibrotische Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes beobachtet, was einen Prozentsatz von 13,6%, bezogen auf die Gesamtmenge der beurteilten nichtverhornenden Plattenepithelkarzinome = 100, bedeutet.

Die altersfibrotischen Veränderungen waren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den oberflächlichen und tiefen cervicalen Lymphknoten, in deutlich geringerer Zahl in den pulmonalen, tracheobronchialen, bronchialen und mediastinalen Lymphknoten nachweisbar. Sehr selten waren von der Altersfibrose inguinale Lymphknoten betroffen. Eine nennenswerte Bevorzugung eines der Geschlechter ließ sich an den untersuchten Lymphknoten nicht ablesen.

Lipomatose: Eine Alterslipomatose zeigte sich in beiden Geschlechtern nur in den inguinalen Lymphknoten.

Gering waren auch die Fälle der Lymphknoten mit reaktiver Hyperplasie, die jedoch - wenn sie auftrat - keine Abhängigkeiten vom histologischen Typ und Sitz des Primärtumors, vom Alter oder Geschlecht des Patienten bzw. vom Ort des Lymphknotens sowie einer ggf. nachweisbaren Altersfibrose oder Alterslipomatose erkennen ließ. Die geringe Zahl der Lymphknoten mit reaktiver Hyperplasie wird durch zwei Argumente erklärlich. Zum einen wurden fast ausschließlich Lymphknoten untersucht, die schon mikroskopisch verdächtig auf Metastasen waren. Zum anderen war die Mehrzahl der Lymphknoten durch die Metastasen in einem solchen Ausmaß zerstört, daß sich im erhalten gebliebenen Restparenchym der Lymphknoten eine reaktive Hyperplasie nicht mehr entwickeln konnte. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die nichtverhorenden Plattenepithelkarzinome zum großen Teil in hohen Lebensdekaden auftreten, in denen eine solche Lymphknotenreaktion entweder gar nicht mehr oder nur in abgeschwächter Form zu erwarten ist.

Lymphadenitis: In ähnlich geringer Zahl wie die reaktive Hyperplasie ist auch eine unspezifische, unterschiedlich intensiv ablaufende Lymphadenitis in den metastatisch durchsetzten Lymphknoten dieser Tumorengruppe zu verzeichnen.

Eine Abhängigkeit der unspezifischen entzündlichen Lymphknotenreaktion von der morphologischen Grundstruktur des Primärtumors, seiner Lokalisation, dem Alter oder Geschlecht des Patienten, sowie der Entnahmestelle der Lymphknoten und alternstypischen Umbauten des Lymphknotens läßt sich nicht ablesen. Die Lymphadenitis läuft in gleicher Form und Intensität sowohl in metastasenfreien als auch in metastatisch durchsetzten tributären Lymphknoten ab.

Nekrose: In direkter Abhängigkeit vom Ausmaß der metastatischen Lymphknotendestruktion stellte sich ein nekrotischer Zerfall der Metastasen in den Lymphknoten ein. Je mehr vom

Lymphknotenparenchym zerstört worden war, desto häufiger wurden Nekrosen beobachtet, wobei jedoch keine zwangsläufige Kombination zwischen Auftreten der Nekrose und Größe des Metastasenfeldes abgeleitet werden konnte. Nicht allzu selten waren vollständig metastatisch durchsetzte Lymphknoten nekrosefrei. Dies ganz besonders in solchen Fällen, wo die Metastasierung mit einer hochgradigen Fibrose einherging. Von den in dieser Tumorgruppe untersuchten Lymphknoten waren alle etwa gleichmäßig von nekrotisch zerfallenen Metastasen durchsetzt. Das Ausmaß der Nekrose wurde weder durch alternstypische Lymphknotenumbauten, noch durch gleichzeitig bestehende reaktiv-hyperplastische - oder entzündliche Lymphknotenveränderungen beeinflusst.

Epitheloidzellige Granulome: Ein Auftreten epitheloidzelliger Granulome war in dieser Tumoren-Lymphknotengruppe nicht nachweisbar.

Ausmaß der metastatischen Destruktion: Bei der Bestimmung des Ausmaßes der metastatischen Lymphknotendestruktion ergab sich, daß etwa 1/5 der Lymphknoten nur kleinherdig bis zur Hälfte zerstört war; 4/5 der Lymphknoten waren entweder subtotal oder total von Karzinometastasen durchsetzt. Dieser Verteilungsschlüssel im Destruktionsausmaß ließ sich in allen Lymphknotenstationen nachweisen. Eine Bevorzugung einer bestimmten Lokalisation des Primärtumors bei einer geringen oder vollständigen Lymphknotenmetastasierung konnte nicht beobachtet werden. Auch ergab sich kein Hinweis darauf, daß eine reaktive Hyperplasie oder Lymphadenitis das Ausmaß der metastatischen Destruktion beeinflusst hätte. Zusammenhänge zwischen Alter und Geschlecht des Patienten, sowie alternstypische Lymphknotenveränderungen auf der einen Seite und Ausmaß der metastatischen Destruktion auf der anderen Seite lagen nicht vor.

Wachstumsform der Metastasen: Das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom metastasiert in allen untersuchten Lymphknotenstationen in fast 80% der Fälle großflächig und solide, in 20% der Fälle werden etwa gleichzeitig, kombiniert mit diesem Wachstumsmuster der Metastasen, fleckförmige-, diffus-disseminierte-, ringförmige- oder mäanderartige Karzinomabsiedelungen beobachtet. Die Lymphknotenmetastase kopiert in dieser Gruppe vorwiegend den Bau und jeweiligen Differenzierungsgrad des Primärtumors. Eine Abhängigkeit der Metastasenwachstumsarten vom Primärsitz des Tumors, dem Alter und Geschlecht des Patienten, dem Lymphknotensitz, sowie reaktiven, entzündlichen oder alternstypischen Veränderungen wurde nicht beobachtet. Wohl zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der metastatischen Destruktion und den Wachstumsarten der Metastasen, dergestalt, daß, je geringer die metastatische Destruktion war, desto häufiger fleckförmige-, diffus-disseminierte-, ring- oder mäanderförmige Wachstumsformen bevorzugt wurden.

Bei Bestimmung des Ausmaßes der Lymphknotendestruktion durch metastasierende nichtverhornende Plattenepithelkarzinome wurde als Maß die tumorinduzierte Lymphknotenfibrose und die reintumorzellige Infiltration gewählt. In allen hundertvier, in dieser Gruppe zusammengefaßten Fällen von Lymphknotenmetastasen, wurde eine metastasenbedingte Lymphknotenfibrose nachgewiesen. In 79% der Lymphknoten fand sich ein Bindegewebs-Tumor Quotient zwischen 1 : 1 und 1 : 5. In 20% der Fälle betrug der Quotient 2 : 1 bis 4 : 1. Für die einzelnen Bindegewebstumorquotienten wurden folgende Prozentzahlen bestimmt:

1 : 1 = 16%	2 : 1 = 11,5%
1 : 2 = 22%	3 : 1 = 7 %
1 : 3 = 29%	4 : 1 = 2 %
1 : 4 = 8%	
1 : 5 = 5%	

In etwa 60% der Lymphknoten, welche vollständig metastatisch zerstört waren, zeigte sich gleichzeitig eine Tumorfibrose mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 zwischen 13,5% und 15,1% und sehr viel geringere Prozentzahlen für höhere Quotienten zwischen 1,4% und 10,4%. Je geringer das Ausmaß der metastatischen Lymphknotendestruktion war, desto seltener konnte eine tumorinduzierte Bindegewebsneubildung in den Lymphknoten nachgewiesen werden, welche den Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 zuzurechnen waren. In der Gruppe mit dem geringsten Ausmaß der metastatischen Destruktion (Klasse 1) konnte in einem Viertel der Fälle eine topographisch metastasenbezogene Fibrose entstehen.

Bei bevorzugter Wachstumsform der Metastase fleckförmig wurden in 4/5 der Fälle, bei denen eine tumorabhängige Bindegewebsneubildung zu verzeichnen war, Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 angetroffen. Nur in 1/5 der Fälle waren die fleckförmigen Lymphknotenmetastasen mit den hohen Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 kombiniert.

Bildeten sich in den Lymphknoten großflächig-solide wachsende Metastasen im Verein mit kollagenem Bindegewebe der nicht verhornenden Plattenepithelkarzinome, wurden grundsätzlich andere Verteilungsmuster nachgewiesen. Waren die Lymphknoten von großflächig-solide wachsenden Metastasen durchsetzt, stellten sich in etwa 90% Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 ein.

Die Prozentzahlen bei den ringförmigen, mit Lymphknotenfibrose verbundenen Tumormetastasen, waren anders verteilt. Die Kombination von ringförmigen Metastasen und Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 lag bei 70%, in dem Rest der Fälle wurde eine ganz ausgeprägte Fibrosierung, auch schon bei den nur mehrfach auftretenden Ringmetastasen, beobachtet.

Ähnlich wie bei den großflächig-soliden angelegten Lymphknotenmetastasen wurde auch bei diffus-disseminiert auftretenden Karzinomabsiedlungen - mit einer obligaten Bindegewebsneubildung einhergehenden - in 90% der Fälle eine Kombination mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 errechnet.

Von den Lymphknoten mit mäanderförmigen Karzinommetastasen boten etwa 75% einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5, in einem Viertel der Fälle wurden Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1, 3 : 1 oder 4 : 1 errechnet.

Die Kombination der acht ausgewählten Bindegewebs-Tumor-Quotienten mit den fünf definierten Graden der metastatischen Lymphknotendestruktion erbrachte folgende Ergebnisse: bei den einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten waren mit steigendem Ausmaß der metastatischen Destruktion auch zunehmende Fibrosierungsgrade zu verzeichnen, d. h. daß in den Metastasengrößen 1 bis 3 etwa gleich häufig Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 4 : 1 auftraten. Schon bei einem Ausmaß der metastatischen Destruktion von 4 war mehr als eine Verdoppelung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten zu verzeichnen, wobei die Quotienten der Gruppen 1 : 5 bis 1 : 1 bevorzugt wurden. Die größte Gruppe (49%) der metastatischen Destruktion der Lymphknoten war in der Klasse 5 vertreten, dabei wurde deutlich, daß die vollständige metastatische Destruktion der Lymphknoten nicht zwangsläufig mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 korreliert war, sondern daß in der großen Zahl der Fälle niedrige Quotienten bemerkt wurden.

Eine Kombination reaktiv-hyperplastischer Lymphknotenveränderungen mit Lymphknotenfibrose bei metastatischer Durchsetzung, war nur in einem Zehntel der Fälle anzutreffen. Gleiche Verhältnisse ergaben sich bei der Bestimmung des

gleichzeitigen Auftretens von unspezifischer Lymphadenitis, mit bindegewebsbildenden Metastasen. Bei den nekrotisch zerfallenen Lymphknotenmetastasen wurden besonders dann, wenn sie großflächig waren, Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 festgestellt. Von den Lymphknoten, die altersfibrotische oder alterslipomatöse Veränderungen hatten, zeigte die Mehrzahl eine metastatische Destruktion mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5.

Von denen in dieser Gruppe untersuchten Lymphknoten waren die oberflächlichen und tiefen cervicalen Lymphknoten am häufigsten von bindegewebsbildenden Karzinommetastasen durchsetzt. Sehr viel seltener wurden in den submentalen und submandibulären, in der großen Gruppe der thorakalen, sowie den Lymphknoten des kleinen Beckens und der Leistenbeuge eine metastaseninduzierte Fibrose gesehen. In den oberflächlichen cervicalen Lymphknoten lag die Anzahl der Metastasen mit einem Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 bei 84%. Ein etwa gleiches Verteilungsmuster der Bindegewebs-Tumor-Quotienten wurde mit 82% bei den tiefen cervicalen Lymphknoten errechnet.

2.2.2 Verhornendes Plattenepithelkarzinom

Von der Gesamtzahl der untersuchten malignen Geschwülsten war die Gruppe der verhornenden Plattenepithelkarzinome mit einer Gesamtzahl von 119 Fällen vertreten. Unter Betrachtung der metastatischen Tumorabsiedlungen in den tributären Lymphknoten wurde der Ausreifungs- und Differenzierungsgrad des Primärtumors außer acht gelassen. Von den 119 verhornenden Plattenepithelkarzinomen traten

53 im Bereich der Mundhöhle,
1 in den Mundspeicheldrüsen,
16 im Gaumentonsillenbereich,
14 in allen Abschnitten des Pharynx,

- 21 in allen Abschnitten des Larynx,
- 3 im links- und rechtsseitigem Bronchialsystem,
- 1 in der linken Mamma (weiblich),
- 10 im Bereich der männlichen und weiblichen Genitale und dem Intestinaltrakt

auf.

Die Karzinome wurden in folgenden Lebensabschnitten beobachtet:

- 3 in der ersten Lebensdekade
- 1 in der zweiten Lebensdekade
- 4 in der vierten Lebensdekade
- 24 zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr
- 28 zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr
- 36 in der siebten Lebensdekade
- 23 in der achten und neunten Lebensdekade.

Es wurden in dieser Tumorgruppe ausschließlich die im direkten metastatischen Weg gelegenen tributären Lymphknoten extirpiert und einer histologischen Auswertung unterzogen. In keinem der Fälle traten Lymphknotenfernmastasen auf. Die verhornenden Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, der Zunge, der Mundspeicheldrüsen, des Pharynx und Larynx enthielten mindestens jeweils ein- oder zweiseitige absteigende Lymphknotenketten, die der Neck-dissection zugehörigen Operationspräparate, beginnend mit den N11. submentales bis N11. supraclaviculares. Auch hier wurden vereinzelt retroauriculäre und nuchal gelegene Lymphknoten mituntersucht. Bei den drei Bronchial-Karzinomen wurden neben den pulmonalen, broncho-pulmonalen und paratrachealen, in zwei Fällen auch die Noduli lymphatici des oberen, vorderen und hinteren Mediastinum mitausgewertet.

Wie beim nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom findet sich auch hier eine altersfibrotische Veränderung nur bei 14 der 119 Lymphknotengruppen. Dies entspricht einem Prozentsatz von

11,8%. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle manifestierten sich die altersfibrotischen Veränderungen in den oberflächlichen und tiefen Halslymphknoten, und wurden in den trachealen, bronchialen, pulmonalen und mediastinalen Lymphknotenstationen in deutlich geringerer Häufigkeit Altersfibrosen beobachtet. Inguinale Lymphknoten waren im geringsten Maße von der Altersfibrose betroffen. Eine geschlechtsspezifische Bevorzugung konnte nicht ermittelt werden.

Lipomatose: Ausschließlich die inguinalen Lymphknoten zeigten eine Alterslipomatose bei beiden Geschlechtern.

Reaktive Hyperplasie: Unerwartet gering war die Zahl der Lymphknoten mit einer reaktiven Hyperplasie.

Lymphadenitis: Auch bei der unspezifisch und in unterschiedlichen Intensitätsgraden ablaufenden Lymphadenitis wurde in den metastatisch durchsetzten Lymphknoten eine, ähnlich der reaktiven Hyperplasie, geringe Zahl gefunden. Die Lymphadenitis läuft sowohl in metastasenfreien als auch metastatisch durchsetzten Lymphknoten ab. Eine Abhängigkeit der unspezifischen - entzündlichen Lymphknotenreaktion von der morphologischen Grundstruktur des für die Metastase verantwortlichen Primärtumors, seinem Entstehungsort, dem Geschlecht oder Alter des Patienten, sowie der Lymphknotenextirpationsstelle und alternsabhängigen Umbauten des Lymphknotens wurde nicht verzeichnet.

Epitheloid-Granulom: Ein verstärktes Auftreten epitheloid-zelliger-Granulome konnte nicht bewiesen werden.

Nekrose: Es war eine direkte Abhängigkeit zwischen Ausmaß der metastatischen Tumorabsiedlung, damit verbundener Lymphknotendestruktion und einem nekrotischen Zerfall der Metastasen abzuleiten. Nekrosen traten umso häufiger auf, je größer die metastatische Durchsetzung des Lymphknotenparenchyms war. Es konnten jedoch keine Korrelationen zwischen

Auftreten der Nekrose und Größe des Metastasenfeldes erkannt werden, denn hin und wieder wurde auch im vollständig metastasendurchsetzten Lymphknoten keine Nekrose nachgewiesen. Dies vor allem in den Fällen, wo die Metastasierung von einer starken Fibrose begleitet war. Alle untersuchten Lymphknoten wiesen einen etwa quantitativ gleichmäßigen nekrotischen Zerfall der Metastasen auf. Weder durch alternstypische Lymphknotenumbauten, noch durch gleichzeitig bestehende reaktive Hyperplasie oder Lymphadenitis wurde das Nekroseausmaß beeinflusst.

Ausmaß der metastatischen Destruktion:

Es ergab sich, daß etwa ein Fünftel der Lymphknoten nur kleinherdig oder bis zur Hälfte zerstört war, vier Fünftel der Lymphknoten hingegen entweder subtotal oder total von Karzinomabsiedlungen durchsetzt waren. Dieses Verteilungsprinzip ließ sich in allen Lymphknotenentnahmeorten in gleicher Form nachweisen, ohne daß in Abhängigkeit vom Tumorprimärsitz ein gradueller Metastasierungsunterschied auftrat. Das Ausmaß der Metastasierung wurde nicht von unspezifisch-entzündlichen oder reaktiv-hyperplastischen Prozessen des Lymphknotenparenchyms beeinflusst. Alter, Geschlecht und alternstypische Lymphknotenveränderungen einerseits, und Ausmaß der metastatischen Zerstörung andererseits ließen keine Zusammenhänge erkennen.

Wachstumsform der Metastase:

Das verhornende Plattenepithelkarzinom metastasiert in etwa 80% der Fälle großflächig und solide. In etwa 20% werden gleichzeitig fleckförmige, diffus-disseminierte, ringförmige und mäanderartige Karzinomabsiedlungen beobachtet. Die Lymphknotenmetastase kopiert vorwiegend den Bau und jeweiligen Differenzierungsgrad des Primärtumors. Eine Abhängigkeit der Wachstumsform der Metastasen vom Tumorentstehungsort, Alter, Geschlecht und Lymphknotensitz, sowie reaktiven, entzündlichen und alternstypischen Veränderungen wurde nicht

beobachtet. Es zeigte sich aber eine gute Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der metastatischen Destruktion und den verschiedenen Wachstumsarten der Metastasen. Je geringer der metastatische Destruktionsgrad war, desto häufiger wurden fleckförmige, diffus-disseminierte, ring- oder mäanderförmige Wachstumsformen bevorzugt.

Um das Ausmaß der metastatischen Lymphknotendestruktion bestimmen zu können, wurden die tumorinduzierte Lymphknotenfibrose und die rein tumorzellige Infiltration bestimmt. Alle 119, der in der Gruppe zusammengefaßten Fälle, wiesen eine metastasenbedingte Fibrose auf. In 79,8% der Lymphknoten wurde ein Bindegewebs-Tumor-Quotient von 1 : 1 und 1 : 5 gefunden, in 20,1% der Fälle betrug der Quotient 2 : 1 bis 4 : 1. Für die einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten wurden folgende Prozente bestimmt:

1 : 1 = 14 %	2 : 1 = 14 %
1 : 2 = 23,5%	3 : 1 = 4 %
1 : 3 = 22 %	4 : 1 = 1 %
1 : 4 = 10 %	
1 : 5 = 9 %	

60% der vollständig zerstörten Lymphknoten zeigten neben der Metastase gleichzeitig eine Tumorfibrose mit dem Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 zwischen 13% und 15%. Ebenso wie bei der oben angeführten Tumorgruppe fanden sich sehr viel geringere Prozentzahlen für höhere Quotienten, zwischen 10,4% und 1,4% in der gleichen Gruppe, der mit Metastasen vollständig durchsetzten Lymphknoten. Je geringer die metastatische Durchsetzung des Lymphknotenparenchyms war, desto seltener konnte eine tumorinduzierte Bindegewebsneubildung nachgewiesen werden, die sich im ersten Grad der metastatischen Durchsetzung befand und den Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 zuzurechnen war. In der Gruppe mit dem geringsten metastatischen Ausmaß (Variable 20, Klasse 1)

konnte in einem Viertel der Fälle eine metastasenbezogene Fibrose entstehen.

Fleckförmige Wachstumsart:

Bei Bevorzugung fleckförmiger Wachstumsart der Metastase wurden in 80% der Fälle, bei denen eine tumorinduzierte Bindegewebsneubildung zu verzeichnen war, Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 angetroffen. Nur 20% der Fälle wiesen eine Bindegewebs-Tumor-Quotientenverteilung von 2 : 1 bis 4 : 1 auf.

Großflächig-solide Wachstumsart:

Bildeten sich in den Lymphknoten großflächig-solide wachsende Metastasen, im Verein mit kollagenem Bindegewebe, wurden grundsätzlich andere Verteilungen nachgewiesen. Es stellten sich in etwa 90% Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 ein.

Ringförmige Wachstumsart:

Die Prozentzahlen für das gemeinsame Auftreten von ringförmiger Tumormetastase und Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 5 : 1 bis 1 : 1 lagen bei 70%, in dem Rest der Fälle wurde eine ausgeprägte Fibrosierung auch schon bei den nur geringer auftretenden Ringmetastasen beobachtet.

Diffus-disseminierte Wachstumsart:

Ähnlich wie bei den großflächig-solide gewachsenen Lymphknotenmetastasen wurde auch bei der Gruppe der diffus-disseminiert auftretenden Karzinomabsiedlungen in 90% der Fälle eine Kombination mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 errechnet.

Mäanderförmige Wachstumsart:

Von den Lymphknoten mit mäanderförmigen Karzinommetastasen boten etwa 75% einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5. Während in 25% der Fälle Bindegewebs-Tumor-

Quotienten von 2 : 1, 3 : 1 und 4 : 1 errechnet wurden. Diese Wachstumsraten verhielten sich ähnlich der Gruppe der nichtverhornenden Plattenepithelkarzinome.

Bei Kombination der Bindegewebs-Tumor-Quotienten, die in acht ausgewählte Grade (1 : 1, 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4, 1 : 5, 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1) eingeteilt waren, mit den fünf festgelegten Graden der metastatischen Lymphknotendestruktion erbrachten folgende

Ergebnisse:

Bei den einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten waren mit steigendem Ausmaß der metastatischen Destruktion auch zunehmende Fibrosierungsgrade zu verzeichnen, d. h., daß in den metastatischen Destruktionsgraden 1 bis 3 Quotienten zwischen 1 : 5 und 4 : 1 vertreten waren. Bereits bei einem Ausmaß der metastatischen Destruktion von 4 war mehr als eine Verdoppelung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten zu verzeichnen, vornehmlich in den Bindegewebs-Tumor-Quotienten der Gruppen 1 : 5 bis 1 : 1. Die größte Gruppe der metastatischen Destruktion war mit der Stufe 5 vertreten. Hier wurde deutlich, daß die vollständige metastatische Destruktion der Lymphknoten nicht zwangsläufig mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 korreliert war. Es stellten sich in der großen Zahl der Fälle niedrigere Quotienten ein.

Es ergab sich auch in dieser Gruppe nur zu einem Zehntel eine Kombination reaktiv-hyperplastischer Lymphknotenveränderungen mit tumor-metastasen-induzierter Lymphknoten-Fibrose. Gleiche Verhältnisse lagen beim Auftreten der Lymphadenitis im metastatisch durchsetzten Lymphknoten unter Bindegewebsneubildung vor. Wegen ihrer geringen Zahl sind auch hier die Einzelfälle der Epitheloid-Zell-Granulome in den Lymphknotenmetastasen, als für die Auswertung nicht geeignet, nicht weiter beachtet worden.

Bei den nekrotisch zerfallenen Lymphknotenmetastasen wurden, besonders wenn sie großflächige Ausdehnung aufwiesen, Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 festgestellt. Die größte Menge der Lymphknoten, die altersfibrotische oder alterslipomatöse Veränderungen hatten, zeigte bei gleichzeitiger metastatischer Destruktion Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5.

Die oberflächigen und tiefen cervicalen Lymphknoten waren am häufigsten mit bindegewebsbildenden Karzinommetastasen durchsetzt. Sehr viel seltener wurden in der submentalen und submandibulären, in den thorakalen, in den Lymphknoten des kleinen Beckens und der Leistenbeuge eine metastasen-induzierte Fibrose gesehen. Die Anzahl der Metastasen, mit einem Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5, lag bei den oberflächlichen cervicalen Lymphknoten bei 84% (ebenso bei der Gruppe der nichtverhornenden Plattenepithelkarzinome). Ein entsprechendes Verteilungsmuster der Bindegewebs-Tumor-Quotienten wurde mit 82% bei den tiefen cervicalen Lymphknoten errechnet.

2.2.3 Carcinoma solidum simplex - Carcinoma solidum medullare

Von allen zur Untersuchung und Auswertung herangezogenen, metastasierenden, epithelialen und mesenchymalen Tumoren waren insgesamt 217 maligne Tumoren vom Typ des Carcinoma solidum simplex, die damit die umfangreichste Gruppe der Tumoren darstellte. Sechzig Fälle zählen zum histologischen Typ des Carcinoma solidum medullare. Bei Auswertung der Lymphknoten dieser beiden Tumorengruppen wurden der jeweilige Ausreifungs- und Differenzierungsgrad vernachlässigt. Von den 217 einfach soliden Karzinomen hatten sich

- 6 im Bereich der Mundhöhle,
- 6 im Bereich der Mundspeicheldrüsen,
- 4 im Bereich der Tonsillen,
- 10 im Bereich des Pharynx,

- 3 im Bereich der Larynx,
- 20 im Bereich des linken und rechten Bronchialsystems,
- 109 im Bereich der weiblichen Mamma,
- 59 im Bereich des Magen-Darm-Traktes und des männlichen und weiblichen Genitales

entwickelt. Bei den sechzig Tumoren der Gruppe der medullären soliden Karzinome fanden sich:

- 1 im Bereich der Mundhöhle,
- 1 im Bereich des Pharynx,
- 4 im Bereich des linken und rechten Bronchialsystems,
- 45 in den linken und rechten weiblichen Mammae,
- 9 im Bereich des Magen-Darm-Kanales.

Von den 217 Tumoren der Carcinom-solidum-simplex-Gruppe traten:

- 10 in der ersten Lebensdekade,
- 1 in der zweiten Lebensdekade,
- 16 in der vierten Lebensdekade,
- 35 in der fünften Lebensdekade,
- 57 zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr,
- 72 zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr,
- 23 in der achten Lebensdekade,
- 3 in der neunten Lebensdekade auf.

Die sechzig Fälle der Carcinoma solidum medullare verteilten sich auf die Lebensdekaden in dieser Reihenfolge:

- 2 in der ersten Lebensdekade,
- 1 in der dritten Lebensdekade,
- 2 in der vierten Lebensdekade,
- 11 in der fünften Lebensdekade,
- 17 in der sechsten Lebensdekade,
- 19 in der siebten Lebensdekade,
- 9 in der achten und neunten Lebensdekade.

Es wurden auch hier ausschließlich die im direkten Metastasierungsweg gelegenen, regionären Lymphknoten zur histologischen Beurteilung herangezogen. Lymphknotenfernmastasen traten in keinem der Fälle auf. Zu jedem der Tumoren war mindestens ein Lymphknoten ausgewertet worden. Bei den Magen-Darm-Karzinomen wurden die Resektate der Lymphknoten der großen und kleinen Kurvatur des Magens, der N11. iliaci und die Lymphknoten des kleinen Beckens erfaßt. Bei den Mamma-Karzinomen die axillären Lymphknoten - en bloc - Resektate. Diese stellten die größte Gruppe dar. Ferner wurden die absteigenden Lymphknotenketten der ein- oder zweiseitigen Neck-dissection Operationspräparate, bei Karzinomen der Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, des Pharynx und Larynx, einer eingehenden histologischen Begutachtung unterzogen. Hierzu zählten die N11. submentales bis N11. supraclaviculares, ebenso, wenn vorhanden, retroauriculär und nuchal gelegene Lymphknoten.

Altersfibrose:

Altersfibrose wurde in 21 Fällen gefunden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 9.7. Bei den sechzig Lymphknoten der Gruppen der medullären-soliden Karzinomen konnte in neun Fällen eine Altersfibrose nachgewiesen werden, was einem Prozentsatz von 15 entspricht. In der überwiegenden Mehrzahl der insgesamt dreißig Fälle, aus beiden Gruppen, war die Altersfibrose in den Lymphknoten der Bauchhöhle und in denen des kleinen Beckens besonders ausgeprägt. Die axillären cervicalen Lymphknoten waren fast ebenso häufig betroffen, selten die inguinalen Lymphknoten. Eine Bevorzugung eines der Geschlechter war nicht zu erkennen.

Lipomatose:

Eine altersabhängige, fettgewebige Substitution des Lymphknotenparenchyms ließ sich in beiden Gruppen nur in den inguinalen Lymphknoten nachweisen.

Reaktive Hyperplasie:

Ganz vereinzelt wurde in den Lymphknoten eine reaktive Hyperplasie beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen histologischem Typ und Sitz des Primärtumors, Alter und Geschlecht des Patienten, oder dem Ort der entnommenen Lymphknoten war nicht zu erkennen. Ebenso ergab sich auch kein Zusammenhang zwischen reaktiver Hyperplasie und Altersfibrose bzw. Alterslipomatose.

Lymphadenitis:

Ähnlich selten wie die reaktive Hyperplasie ist auch die unspezifische Lymphadenitis, in dem von Metastasen durchsetzten Lymphknoten. Eine Abhängigkeit der Lymphadenitis von der morphologischen Grundstruktur des Primärtumors seiner Lokalisation, der Lymphknotenextirpationsstelle, vom Alter und Geschlecht des Patienten, sowie alternstypischer Umbauten der Lymphknoten ließen sich nicht finden. Die Lymphadenitis lief häufig in den metastatisch geringer durchsetzten Lymphknoten ab.

Nekrose:

Mit zunehmendem Ausmaß der Metastasenfelder im Lymphknoten stellte sich, meist zentral, ein nekrotischer Zerfallsprozeß ein. Je mehr Lymphknotenparenchym zerstört war, desto öfter konnten Nekrosen nachgewiesen werden. Eine zwangsläufige Kombination zwischen Größe des Metastasenfeldes und dem Auftreten der Nekrosen konnte allerdings nicht abgeleitet werden. Besonders wenn die Metastasierung von einer hochgradigen tumorinduzierten Fibrose begleitet war, gelang oft der Nekrosenachweis nicht mehr, wenngleich der Lymphknoten auch vollständig durch Metastasen zerstört war. Die Nekroseverteilung in den Lymphknoten der beiden hier besprochenen Tumorgruppen war in allen Lymphknotenstationen annähernd gleich. Alternstypische Umbauten, reaktiv-hyperplastische - oder entzündliche Prozesse sowie Alter und Geschlecht schienen keinen Einfluß auf das Alter der Nekrose zu haben.

Epitheloidgranulom:

Auch in dieser Gruppe erschien kein verstärktes Auftreten epitheloidzelliger Granulome nachweisbar.

Ausmaß der metastatischen Destruktion:

Bei der Bestimmung des Ausmaßes der metastatischen Destruktion der begutachteten Lymphknoten ergab sich, daß etwa 20% der Lymphknoten nur kleinflächig oder bis zur Hälfte zerstört waren. 80% der Lymphknoten waren ganz oder zum größten Teil mit Tumorabsiedlungen durchsetzt. In allen Lymphknoten ließ sich dieser Verteilungsschlüssel im Destruktionsausmaß nachweisen, wobei die Bevorzugung einer bestimmten Lokalisation des Primärtumors bei geringer oder vollständiger Lymphknotenmetastasierung nicht bewiesen werden konnte. Auch konnte kein Hinweis dafür erbracht werden, daß reaktiv hyperplastische Prozesse, unspezifisch entzündliche Prozesse, Alter und Geschlecht des Patienten und alternstypische Vorgänge in den Lymphknoten Einfluß auf Ausmaß und Grad der metastatischen Zerstörung gehabt hätten.

Wachstumsform der Metastase:

In vier Fünftel der Fälle metastasieren die soliden Karzinome in großflächig-solider Ausbreitungsform. Ein Fünftel der Lymphknotenmetastasen waren gleichzeitig kombiniert mit diesem metastatischen Wachstumsmuster und der fleckförmigen -, ringförmigen -, diffus-disseminierten - und mäanderförmigen Wachstumsart der Karzinome. Bei diesen 20% der Lymphknotenmetastasen imitiert die Metastase wieder den jeweiligen Differenzierungsgrad und Bau des Primärtumors. Abhängigkeiten der Metastasenwachstumsarten von Alter und Geschlecht der Patienten, dem Lymphknotensitz, sowie alternstypischen Veränderungen und reaktiven und entzündlichen Veränderungen wurden nicht beobachtet. Auch hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Wachstumsarten der Metastasen und dem Ausmaß der metastatischen Zerstörung. Je geringer der Grad der metastatischen Destruktion, desto häufiger waren ring- und mäanderförmige, diffus-disseminierte und fleckför-

mige Wachstumsformen gewählt.

Bei Bestimmung der durch Metastasen hervorgerufenen Lymphknotendestruktion wurde der Bindegewebs-Tumor-Quotient als Parameter für die tumor-induzierte Lymphknotenfibrose und die rein tumorzellige Komponente gewählt.

In beiden Gruppen der Carcinoma solidum simplex und Carcinoma solidum medullare wurde ein metastasenbedingter Lymphknotenfibrosennachweis erbracht. In den 215 Fällen der Gruppe der Carcinoma solidum simplex, waren 93% der in den Lymphknoten bestimmten Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5, in 7% zwischen 2 : 1 und 4 : 1 anzutreffen.

In den sechzig Fällen der Gruppe der Carcinoma solidum medullare waren 91,6% durch die Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 vertreten. 8,4% waren in den Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 anzutreffen. Für die einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten der Carcinoma solidum simplex ließen sich folgende Prozentzahlen errechnen:

1 : 1 = 16 %	2 : 1 = 4 %
1 : 2 = 26 %	3 : 1 = 2 %
1 : 3 = 26 %	4 : 1 = 1 %
1 : 4 = 18 %	
1 : 5 = 7,5%	

Für die Bindegewebs-Tumor-Quotienten der Gruppe der Carcinoma solidum medullare ließen sich folgende Prozentzahlen errechnen:

1 : 1 = 5%	2 : 1 = 5%
1 : 2 = 17%	3 : 1 = 3%
1 : 3 = 30%	4 : 1 = 0%
1 : 4 = 28%	
1 : 5 = 13%	

59% der Lymphknoten, die vollständig metastatisch zerstört waren, zeigten zwischen 13,5% und 15,1% gleichzeitig eine Tumorfibrose mit Tumor-Bindegewebs-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1, während für höhere Quotienten sehr viel geringere Prozente ermittelt wurden: zwischen 1,4% und 9,4%. Je geringer das Ausmaß der metastatischen Lymphknotendestruktion war, desto weniger konnte eine tumorinduzierte Bindegewebsneubildung in den Lymphknoten nachgewiesen werden, welche den Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 zuzurechnen waren.

Fleckförmige Wachstumsart:

80% der Metastasen, die mit tumorabhängiger Bindegewebsneubildung die metastatische Wachstumsart fleckförmig bevorzugten, standen bei den Carcinoma solidum simplex und den Carcinoma solidum medullare bei den Bindegewebs-Tumor-Quotienten 1 : 5 bis 1 : 1 den 20% gegenüber, welche Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 ausbildeten.

Großflächig solide Wachstumsart:

Kam es in den untersuchten Tumorgruppen zu großflächig solide wachsenden Metastasen, im Verein mit kollagenem Bindegewebe, so stellte sich heraus, daß rund 11% einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 ausbildeten und die Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 von 89% der Lymphknotenmetastasen erreicht wurden.

Ringförmige Wachstumsart:

70% der Metastasen in den regionären Lymphknoten hatten einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1, 30% eine starke Fibrose mit seltener auftretenden ringförmigen Tumorabsiedlungen, in den Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1.

Diffus-disseminierte Wachstumsart:

Die Carcinoma solidum simplex und medullare verhalten sich in der diffus-disseminierten Lymphknotenmetastasierung, neben einer nicht sehr ausgeprägten Fibrose, ähnlich dem groß-

flächig-solidem Wachstumsmuster beim Bestimmen der prozentualen Bindegewebs-Quotienten. 90% bevorzugten Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1.

Mäanderförmige Wachstumsart:

Die Lymphknoten, die vor allem mäanderförmige Karzinometastasen aufwiesen, ließen zu 82% einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 errechnen. 18% wiesen höhere Quotienten auf.

Mit steigendem Ausmaß der metastatischen Destruktion war auch ein Zunehmen der Fibrosierungsgrade zu verzeichnen, welches sich bei den einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten abzeichnete. Denn bei den Metastasierungsgraden zwischen 1 und 3 traten etwa gleichviel Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 4 : 1 auf, während im 4. Metastasierungsgrad bereits eine Verdoppelung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten auftrat. Diese Tendenz war weniger bei den Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 bis 4 : 1 zu bemerken, als bei den niedrigeren Quotienten. Die größte Gruppe der metastatisch zerstörten Lymphknoten bildete die mit dem 5. Zerstörungsgrad, und hier erkennt man ein deutliches Übergewicht der niedrigeren Quotienten (1 : 5 bis 1 : 1) gegenüber den größeren (2 : 1 bis 4 : 1).

Nur in 10% der Fälle gab es reaktiv-hyperplastische Veränderungen der Lymphknoten bei metastaseninduzierter Fibrose. Ebenso selten war das gleichzeitige Auftreten von unspezifischer Lymphadenitis mit bindegewebsbildenden Metastasen. Besonders bei großflächigen Nekrosen der Metastasen wurden Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 festgestellt.

Die bei weitem größte Gruppe der Lymphknoten stellten die Lymphknoten der Axillarregion dar, gefolgt von der großen Gruppe der Bauchhöhlenlymphknoten. Die Lymphknoten der me-

diastinalen, trachealen und tiefen cervicalen Lymphabflußgebiete waren demgegenüber weniger bedeutungsvoll. In den Bauchhöhlenlymphknoten lag die Verteilung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten 1 : 5 bis 1 : 1 bei 84%, während sich der Rest auf höhere Quotienten verteilte. In der Gruppe der axillären Lymphknoten sind 94% der Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 bis 1 : 1 gefunden worden.

2.2.4 Semimaligne Tumoren (pleomorphe Adenome, adenoid-zystische Karzinome, Mucoepidermoid-Tumoren, andere metastatisierende Adenome)

Die Tumorengruppe stellte die kleinste Gruppe mit Lymphknotenmetastasen dar. Es handelte sich um 59 untersuchte Lymphknoten. Auch hier wurde der jeweilige histologische Differenzierungs- und Ausreifungsgrad außer acht gelassen. Die 59 Tumoren bevorzugten folgende Primärlokalisationen:

- 9 im Mundhöhlenbereich
- 4 in den Mundspeicheldrüsen
- 3 in den Gaumentonsillen
- 5 in allen Pharynxabschnitten
- 11 im linken und rechten Bronchialsystem
- 6 in der linken und rechten weiblichen Mamma
- 21 im Bereich des männlichen und weiblichen Genitale und dem Intestinaltrakt.

Von diesen Tumoren traten

- 3 in der ersten Lebensdekade,
- 1 in der zweiten Lebensdekade,
- 7 in der dritten Lebensdekade,
- 16 in der vierten Lebensdekade,
- 6 zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr,
- 7 zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr,
- 15 zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr,
- 3 in der achten Lebensdekade,
- 1 in der neunten Lebensdekade auf.

Es wurden ausschließlich die im direkten metastatischen Weg gelegenen, regionären Lymphknoten extirpiert und eingehender histologischer Auswertung unterzogen. Lymphknotenfernmastasen traten in keinem der Fälle auf. Zu jedem der einzelnen Fälle war mindestens ein Lymphknoten zur Auswertung gekommen. Traten die Tumoren im Kopf- Halsbereich auf, so wurden die en-bloc-Resektate der absteigenden Lymphknotensysteme histologisch aufgearbeitet. Bei den Parotismischtumoren waren des öfteren die Nll. parotidei zur Auswertung gelangt.

Altersfibrose:

Altersfibrotische Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes traten bei 6 der 59 metastasendurchsetzten Lymphknoten auf. Das entspricht etwa 10%. Die altersfibrotischen Veränderungen waren hauptsächlich in den Lymphknoten des Intestinaltraktes, in tiefen und oberflächlichen Halslymphknoten und ebenso in den trachealen und mediastinalen Lymphknoten zu bemerken. Auch hier waren die Inguinalen selten betroffen. Eine geschlechtsspezifische Abhängigkeit ließ sich nicht ermitteln. Sechs Fälle (10%) wiesen eine Alterfibrose auf.

Lipomatose:

Eine Alterslipomatose zeigte sich ausschließlich, ohne Bevorzugung eines der Geschlechter, bei allen beobachteten Tumoren im inguinalen Lymphknotenbereich.

Reaktive Hyperplasie:

In dieser Tumorengruppe fand sich nur ein geringes Auftreten einer reaktiven Hyperplasie des noch intakten Lymphknotengewebes.

Lymphadenitis:

Die unspezifische Lymphadenitis war selten in den untersuchten Lymphknoten festzustellen. Zusammenhänge zwischen Lymphadenitis einerseits und histologischem Bild des Primärtumors, seiner Lokalisation, dem Lymphknotenentnahmeort und Alter und

Geschlecht des Patienten andererseits, waren nicht zu sehen. Auch alternstypische Umbauten der Lymphknoten ließen hier keinen Einfluß erkennen. Sowohl in metastatisch durchsetzten Lymphknotenregionen als auch im metastasenfreien Lymphknotengebiet läuft die Lymphadenitis ab.

Nekrose:

Es bestand ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Metastasen und Ausmaß des nekrotischen Metastasenzerfalls im Lymphknoten. Je mehr Lymphknotenparenchym zerstört war, desto öfter konnten Nekroseherde nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen Größe des Metastasenfeldes und Nekrosenhäufigkeit ergab sich nicht. Manchmal wurde auch im gänzlich metastasendurchsetzten Lymphknoten keine Nekrose gefunden, dies besonders, wenn gleichzeitig eine hochgradige Fibrose zu verzeichnen war. Reaktiv-hyperplastische-, alternstypische Lymphknotenumbauten oder entzündliche Prozesse des Lymphknotengewebes schienen auf die Nekrosebildung keinen Einfluß zu haben.

Epitheloidgranulome:

Ein verstärktes Auftreten epitheloid-zelliger Granulome war in dieser Tumor-Lymphknotengruppe nicht zu verzeichnen.

Ausmaß der metastatischen Destruktion:

Bei einer Beurteilung der Lymphknotenmetastasendestruktion ergab sich, daß etwa 22% der Lymphknoten nur kleinere Herde aufwiesen oder bis zur Hälfte zerstört waren, während 78% der Lymphknotengesamtmenge subtotale oder totale Zerstörungen durch Metastasen aufwiesen. Dieses Ausmaß ließ sich in allen Lymphknotenentnahmestellen in gleicher Verteilung feststellen, ohne daß eine Abhängigkeit vom Tumorprimärsitz zu erkennen war. Auch reaktive-hyperplastische Veränderungen oder Lymphadenitiden schienen keinen Einfluß auf das Ausmaß metastatischer Destruktion zu nehmen. Auch alternstypische Lymphknotenveränderungen, wenn sie auftraten, schienen ebenso wie Alter und Geschlecht des Patienten eine Wir-

kung auf das Metastasenausmaß zu haben.

Wachstumsform der Metastasen:

Die semimaligne Tumorengruppe metastasierte in 79% der Fälle großflächig-solid, während die restlichen 21% in kombinierten, manchmal gleichzeitig auftretenden Wachstumsmustern der Metastasen zu erkennen waren. Diese Karzinomabsiedlungen ließen sich in fleckförmig, diffus-disseminiert, ringförmig und mäanderartig klassifizieren. Es wurde in dieser Gruppe vorwiegend der jeweilige Differenzierungsgrad und morphologische Charakter des Primärtumors im Metastasenwachstum imitiert. Je geringer die metastatische Destruktion war, desto häufiger traten fleckförmige-, diffus-disseminierte-, ringförmige- oder mäanderförmige Wachstumsformationen auf. Es besteht eine Korrelation zwischen Ausmaß der metastatischen Destruktion und dem metastatischen Wachstumsmuster. Eine Abhängigkeit der Metastasenwachstumsarten vom Tumorprimärsitz, reaktiv-entzündlichen und alterntypischen Lymphknotenveränderungen wurde nicht verzeichnet.

Bei Bestimmung des Ausmaßes der Lymphknotendestruktion wurde als Maß die tumorprovozierte Lymphknotenfibrose und die rein tumorzellige Infiltration gewählt. Es wurde bei allen 59 Fällen eine Lymphknotenfibrose nachgewiesen. 91,5% der Lymphknoten erbrachten einen Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5. Hohe Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 wurden dagegen nur von 8,5% erreicht. Folgende Prozentzahlen ließen sich für die einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten errechnen:

1 : 1 = 6%	2 : 1 = 5%
1 : 2 = 17%	3 : 1 = 2%
1 : 3 = 29%	4 : 1 = 2%
1 : 4 = 20%	
1 : 5 = 19%	

Etwa 60% der vollständig durch Metastasen durchsetzten Lymphknoten zeigten gleichzeitig eine starke tumorinduzierte Fibrose mit zwischen 13,5% bis 15,1% liegenden Prozentzahlen bei Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1. Bei höheren Quotienten nehmen diese prozentualen Anteile rasch ab: 10,4% bis 1,4%. Die tumorinduzierten Bindegewebs-Neubildungen, die den Bindegewebs-Tumor-Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 zuzurechnen waren, gingen mit einem geringeren Ausmaß an metastatischen Lymphknotendestruktionen einher.

Bei vorzugsweise fleckförmiger Metastasen wurden in vier Fünfteln der Fälle bei tumorinduzierter Bindegewebsneubildung, Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 angetroffen. Der Rest wies höhere Quotienten auf.

Bildeten sich im Verein mit bindegewebiger Neubildung großflächig-solide wachsende Metastasen, sah die Verteilung different aus: 10% der Lymphknoten wiesen Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 auf. 90% der Bindegewebs-Tumor-Quotienten waren den Größen 1 : 1 bis 1 : 5 zuzuordnen.

Wieder anders war die Verteilung bei den ringförmigen Wachstumsarten der Metastasen. 70% waren kombiniert mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 2 bis 1 : 5. Einige der restlichen ringförmig wachsenden Metastasen zeigten stärkere Fiosierungsgrade, wenn auch nur geringe Tumorzellinfiltration vorlag.

Bei der diffus-disseminierten Ausbreitungsart traten ähnliche Prozentverhältnisse auf, wie bei der großflächig-soliden Wachstumsart. Bei Vorliegen der Tumorfibrose zeigten sich zu 90% Kombinationen mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1.

Die Lymphknoten mit mäanderförmigen Karzinommetastasen zeigten zu 75% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 bis

1 : 5. In 25% der Fälle wurden Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1, 3 : 1 oder 4 : 1 errechnet.

Die acht ausgewählten Bindegewebs-Tumor-Quotienten wurden mit fünf definierten metastatischen Lymphknotendestruktionsgraden kombiniert. Es wurde festgestellt, daß mit zunehmender metastatischer Destruktion auch der Fibrosierungsgrad zunimmt; denn bei Metastasengraden von 1 bis 3 wurden gleichviel Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 4 : 1 registriert. Bei Erreichen des 4. Metastasierungsgrades hatten sich die Bindegewebs-Tumor-Quotienten unter Bevorzugung der Gruppen zwischen 1 : 5 bis 1 : 1 verdoppelt. Die größte Gruppe war mit einem Metastasendestruktionsverhältnis von 5 : 1 vertreten. Hierbei ließ sich erkennen, daß bei einer vollständigen metastatischen Destruktion nicht gleichzeitig auch hohe Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 auftreten. Die niedrigeren Quotienten überwogen in dieser Gruppe.

Bei nekrotisch zerfallenen Lymphknotenmetastasen wurden, besonders wenn diese großflächig waren, Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 festgestellt. Ein Zehntel der Fälle zeigte eine Kombination von Lymphknotenfibrose mit einer Hyperplasie oder einer Lymphadenitis. Von den Lymphknoten mit Alterslipomatose oder Altersfibrose stellte hier das Gros eine metastatische Destruktion mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5.

Der größte Anteil der untersuchten Lymphknoten entstammte der Bauchhöhle und der inguinalen tributären Lymphknotengebiete. Die Gruppe der cervicalen Lymphknoten, die hier an dritter Stelle rangiert, wies zusammen mit den Bauchhöhlenlymphknoten die höchsten Fibrosierungsgrade auf, die im Verlaufe der Metastasierung entstanden. Bei etwa 80% lag die Anzahl der Metastasen in dieser Region, die mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 und 1 : 5 einhergingen.

2.2.5 Maligne mesenchymale Tumoren (maligne Lymphome, Sarkome, nodulär-sklerosierende HODGKIN-Lymphome)

Die Gruppe der mesenchymalen Tumoren umfaßt 101 extirpierte Lymphknotenpräparate mit 29 malignen Lymphomen, 39 Sarkomen und 33 nodulär-sklerosierende HODGKIN-Lymphomen unterschiedlicher histologischer Klassifizierung. Von den 29 malignen Lymphomen waren

- 5 im Bereich der Mundhöhle,
- 5 im Bereich der Tonsillen,
- 11 im Bereich des Pharynx,
- 2 im Bereich des Bronchialsystems,
- 1 im Bereich der weiblichen Mamma,
- 5 im Bereich des männlichen und weiblichen Genitale und des Intestinaltraktes angesiedelt.

Von den 39 Sarkomen waren

- 5 im Bereich der Mundhöhle,
- 9 im Bereich der Tonsillen,
- 6 im Bereich des Pharynx,
- 5 im Bereich des linken und rechten Bronchialsystems,
- 1 im Bereich der rechten weiblichen Mamma,
- 13 im Bereich des männlichen und weiblichen Genitale und des Intestinaltraktes entstanden.

Die 33 HODGKIN-Lymphome waren unabhängig von ihrer genauen Primärlokalisation zur Begutachtung herangezogen. Von den 29 malignen Lymphomen traten

- 4 in der zweiten Lebensdekade,
- 1 in der vierten Lebensdekade,
- 2 in der fünften Lebensdekade,
- 6 in der sechsten Lebensdekade,
- 12 in der siebten Lebensdekade,
- 4 zwischen dem 80. und 89. Lebensjahr auf.

Bei den 39 Sarkomen fanden sich

- 2 in der ersten Lebensdekade
- 1 in der zweiten Lebensdekade
- 2 in der dritten Lebensdekade
- 2 in der vierten Lebensdekade
- 6 in der fünften Lebensdekade
- 4 in der sechsten Lebensdekade
- 15 zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr
- 7 zwischen dem 80. und 99. Lebensjahr.

Die 33 HODGKIN-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ traten

- 5 mal in der ersten Lebensdekade,
- 3 mal in der zweiten Lebensdekade,
- 5 mal in der dritten Lebensdekade,
- 7 mal in der vierten Lebensdekade,
- 6 mal in der fünften Lebensdekade,
- 3 mal in der sechsten Lebensdekade,
- 4 mal in der siebten Lebensdekade auf.

Zu jedem der Tumoren war mindestens ein Lymphknoten der Auswertung zugeführt worden, bei den 39 Sarkomen hauptsächlich Lymphknoten der Bauchhöhle und der männlichen und weiblichen Genitale, weniger aber die Lymphknotenketten der tiefen und oberflächlichen Halsregion. Bei den malignen Lymphomen und den Sarkomen wurden keine laryngealen oder inguinalen Lymphknoten ausgewertet.

Altersfibrose:

Von den 29 Fällen der malignen Lymphome wies keiner eine altersfibrotische Veränderung auf. Die 39 Sarkome zeigten bei zwei Fällen Altersfibrose. 3% altersfibrotische Veränderungen waren bei den nodulär-sklerosierenden HODGKIN-Lymphomen zu verzeichnen. Die tiefen Halslymphknoten und die Lymphknoten der Bauchhöhle wiesen die stärkste Tendenz zur

Altersfibrose auf. Eine geschlechtsspezifische Bevorzugung konnte nicht ermittelt werden.

Lipomatose:

Eine Alterslipomatose konnte bei keinem der Lymphknoten festgestellt werden.

Reaktive Hyperplasie:

Es wurde nur eine geringere Häufigkeit des reaktiv hyperplastischen Zustandes verzeichnet. Es fand sich keine Abhängigkeit vom Sitz und histologischen Typ der Primärtumoren, vom Alter und Geschlecht des Patienten und von der Extirpationsstelle des Lymphknotens. Ebenfalls schienen auch Altersfibrose und Alterslipomatose hier keinen Einfluß auf die Ausbildung einer reaktiven Hyperplasie zu haben.

Lymphadenitis:

Es findet sich eine geringe Zahl der unterschiedlich intensiv ablaufenden spezifischen Lymphadenitis in den Lymphknoten. Die Morphologie des metastasierenden mesenchymalen Tumors schien ebenso keinen Einfluß auf die Entstehung einer Lymphadenitis zu haben wie dessen Entstehungsort. Auch Lymphknotenextirpationsstelle, alternsspezifische Umbauten, sowie Geschlecht oder Alter des Patienten hatten keine Beziehung zum Auftreten der Lymphadenitis.

Epitheloid-Granulom:

Es wurde nur ein sehr geringes Auftreten epitheloid-zelliger Granulome verzeichnet.

Nekrose:

In direkter Abhängigkeit vom Ausmaß der Lymphknotendestruktion stellte sich ein nekrotischer Zerfall in den Lymphknoten ein. Aus der Größe des Metastasenfeldes konnte nicht auf das Vorhandensein von Nekrosen geschlossen werden. Die HODGKIN-Lymphome der nodulär sklerosierenden Art können hier nicht zum

Vergleich mit den Sarkomen und malignen Lymphomen verwandt werden. Die Lymphknoten der Sarkome und malignen Lymphome wiesen etwa gleichmäßigen Nekrosebefall der Metastasen auf. Das Nekroseausmaß schien nicht durch alternstypische Lymphknotenumbauten, Lymphadenitis und reaktive hyperplastische Prozesse beeinflusst.

Ausmaß der metastatischen Destruktion:

In dieser Gruppe der mesenchymalen Tumoren sind etwa 20% der Lymphknoten nur kleinflächig oder bis zur Hälfte zerstört, während 80% subtotal bis total von Tumoren infiltriert waren. Diese Verteilung ergab sich bei allen Lymphknotenextirpationsstellen, ohne daß in Abhängigkeit vom Tumorsitz eine graduelle Metastasierungsdifferenz auftrat. Reaktiv-hyperplastische sowie entzündliche Prozesse des Lymphknotenparenchyms schienen ebenso wie Alter und Geschlecht der Patienten keinen Einfluß auf das Ausmaß der Metastasierung zu haben. Auch alternstypische Umbauten blieben ohne Auswirkungen.

Wachstumsformen der Metastase:

Die Sarkome metastasieren, die malignen Lymphome wachsen zum großen Teil (80%) in den Lymphknoten großflächig-solid, 20% wurden gleichzeitig mit anderen Wachstumsmustern kombiniert: fleckförmig, ringförmig, diffus-disseminiert und auch mäanderförmig. Bei dieser kleinen metastasierenden Gruppe von 20% wurden von der Metastase fast ausschließlich die Wachstumsmuster des Primärtumors imitiert. Auch hier schienen Parameter wie Alter, Geschlecht, alternsspezifische Lymphknotenumbauten, reaktiv hyperplastische und entzündliche Vorgänge und Lymphknotensitz im Lymphknoten keinen bedeutenden Einfluß auf das Wachstumsmuster zu haben. War der Destruktionsgrad durch die Metastase im Lymphknoten hoch, so trat auch eher eine großflächige Wachstumsart auf, war er geringer, umso mehr wurden fleckförmige, diffus-disseminierte, ring- und mäanderförmige Wachstumsmuster bevorzugt.

Bei Bestimmung des Ausmaßes der Lymphknotendestruktion durch metastasierende oder primär im Lymphknoten entstehende mesenchymale Tumoren der zu betrachtenden Gruppe, wurde als Maß die tumorinduzierte Lymphknotenfibrose und die rein tumorzellige Infiltration gewählt. Bei allen 29 malignen Lymphomen, 39 Sarkomen und 33 HODGKIN-Lymphomen wurden metastaseninduzierte Lymphknotenfibrosen nachgewiesen.

Die malignen Lymphome bildeten annähernd zu 100% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 1 : 1 aus; also keine Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1. Die einzelnen Prozentzahlen für die Quotienten lauteten:

1 : 1	=	3%
1 : 2	=	7%
1 : 3	=	4%
1 : 4	=	14%
1 : 5	=	72%

Die 39 Sarkome bildeten zu 95% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 aus, während 5% Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1 aufwiesen. Die Prozente für die einzelnen Quotienten:

1 : 1	=	5%	2 : 1	=	2%
1 : 2	=	10%	3 : 1	=	2%
1 : 3	=	8%	4 : 1	=	0%
1 : 4	=	15%			
1 : 5	=	56%			

Die 33 nodulär-sklerosierenden HODGKIN-Lymphome bildeten zu 91% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 aus, während 9% auf Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 kamen. Die einzelnen Quotientenprozente lauteten:

1 : 1 = 15%	2 : 1 = 3%
1 : 2 = 12%	3 : 1 = 3%
1 : 3 = 15%	4 : 1 = 0%
1 : 4 = 21%	
1 : 5 = 27%	

60% der vollständig zerstörten Lymphknoten zeigten neben dem Tumorwachstum bzw. der Metastase eine gleichzeitige Tumorfibrose mit dem Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 zwischen 13% und 15% und sehr viel geringere Prozente für höhere Quotienten, zwischen 10,4% und 1,4% in der gleichen Gruppe der vollständig mit Metastasen durchsetzten Lymphknoten. Die tumorinduzierte Lymphknotenfibrose nahm ab, wenn auch die Durchsetzung des Lymphknotenparenchyms gering war. Die Lymphknoten befanden sich dann im ersten Grad der Destruktion und wiesen Quotienten von 1 : 5 und 1 : 4 auf.

Fleckförmige Wachstumsart:

Die Fälle, die eine fleckförmige Wachstumsart mit tumorinduzierter Bindegewebsneubildung aufwiesen, zeigten zu 80% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5. Die größten Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 waren mit 20% vertreten.

Großflächig-solide Wachstumsart:

Die großflächig-solide Wachstumsart bei Vorhandensein kollagenen Bindegewebes in der mesenchymalen Tumorengruppe zeigte wieder andere Verteilungen. 91% der Bindegewebs-Tumor-Quotienten lagen zwischen 1 : 5 bis 1 : 1.

Ringförmige Wachstumsart:

Gemeinsames Auftreten von kollagenem Bindegewebe und der ringförmigen Wachstumsart der Metastasen bzw. der Tumoren war zu 70% bei Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 zu sehen. 30% hatten höhere Quotienten.

Diffus-disseminierte Wachstumsart:

Ähnlich den großflächig-solid wachsenden wurde die diffus-disseminierte Wachstumsart zu 90% mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5 ausgewertet. Die Bindegewebsneubildung, die metastatisch induziert ist im Lymphknoten, war auch hier obligatorisch.

Mäanderförmige Wachstumsart:

Von den Lymphknoten, die mäanderförmige Wachstumsarten, einschließlich der bindegewebigen Lymphknotenveränderung, aufwiesen, boten etwa zu 75% eine Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 bis 1 : 5. Für 25% der Fälle ließen sich höhere Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 bestimmen.

Die Kombination acht ausgewählter Bindegewebs-Tumor-Quotienten mit definierten Graden der Lymphknotendestruktion erbrachte, daß einzelne Bindegewebs-Tumor-Quotienten mit steigendem Ausmaß der Destruktion auch ein Zunehmen an Fibrosierungsgraden aufzeigten. In den Zerstörungsgrößen 1 bis 3 traten etwa gleich viele Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 bis 1 : 4 auf. Bei Zunahme des Destruktionsgrades bis auf Stufe 4 war bereits eine Verdoppelung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten, unter Bevorzugung der Gruppen 1 : 5 bis 1 : 1 zu errechnen. Die größte Anteilsgruppe der Bindegewebs-Tumor-Quotienten war bei einer Destruktionsstufe von 5 zu ersehen. Deutlich war das geringe Auftreten der höheren Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 im Stadium vollständiger Zerstörung.

Etwa nur 10% der Lymphknoten, die tumorinduzierte Fibrosen aufwiesen, zeigten gleichzeitig unspezifische Lymphadenitis und/oder reaktive Hyperplasie. Das geringe Auftreten epitheloid-zelliger Granulome erlaubte keine genauere Auswertung. Hauptsächlich bei großflächig nekrotisch zerfallenen Tumormassen wurden Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 1 : 1 gesichtet. Von den Lymphknoten, die altersfibroti-

sche oder alterslipomatöse Veränderungen aufwiesen, zeigte das Gros Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 1 : 1.

Die Lymphknoten der Bauchhöhle und die cervicalen Lymphknoten waren am stärksten von bindegewebsbildenden Tumorabsiedlungen bzw. Primärtumoren durchsetzt. Seltener waren die inguinalen, die Lymphknoten des kleinen Beckens und die thorakalen Lymphknoten von einer ausgeprägten Fibrose betroffen. In den Bauchhöhlenlymphknoten lag die Anzahl der Metastasen bzw. Primärtumoren mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 bei 84%.

2.2.6 Adeno-Karzinome

Die Gruppe der Adeno-Karzinome war mit 213 Lymphknoten die zweitgrößte der zur Untersuchung gelangten Gruppen. Es wurde auch her der jeweilige Differenzierungs- und Ausreifungsgrad vernachlässigt. Von den 213 Adeno-Karzinomen waren

- 3 im Bereich der Mundspeicheldrüsen,
- 4 im Bereich des Pharynx,
- 21 im Bereich der weiblichen Mamma,
- 185 im Intestinaltrakt und Bereich des männlichen und weiblichen Genitale lokalisiert.

Die Tumoren traten in folgenden Lebensdekaden auf:

- 10 in der ersten Lebensdekade
- 4 in der dritten Lebensdekade
- 8 in der vierten Lebensdekade
- 30 in der fünften Lebensdekade
- 29 in der sechsten Lebensdekade
- 82 in der siebten Lebensdekade
- 44 zwischen dem 80. und 89. Lebensjahr
- 6 zwischen dem 90. und 98. Lebensjahr.

Ausschließlich im direkten Metastasierungsweg gelegene Lymphknoten wurden der histologischen Untersuchung zugeführt. Es traten keine Lymphknotenfernmastasen auf. Zu jedem Primärtumor war mindestens ein Lymphknoten, meist aber mehrere regionäre Lymphknoten aufgearbeitet und untersucht worden. Bei den Tumoren der Mundspeicheldrüsen lagen Neck-dissektion-Resektate vor.

In 61 der 213 Lymphknoten der Adeno-Karzinom-Gruppe bestanden unterschiedlich starke altersfibrotische Veränderungen. Die stärkste Altersfibrose wurde in der oberflächlichen cervicalen, in den axillären und vor allem in den Bauchhöhlenlymphknoten beobachtet. Die inguinalen Lymphknoten waren von der Altersfibrose sehr selten betroffen. Eine Bevorzugung eines der Geschlechter war in den untersuchten Lymphknoten nicht zu erkennen.

Lipomatose:

Nur in den inguinalen Lymphknoten zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine Alterslipomatose.

Reaktive Hyperplasie:

In dieser Tumorengruppe zeigte sich ein geringes Auftreten der reaktiven Hyperplasie. Bei ihrem Auftreten bestand kein Zusammenhang zwischen Sitz und histologischem Typ des Primärtumors. Ebenso hatten Alter und Geschlecht des Patienten oder auch Lymphknotenextirpationsstelle und alternstypische Veränderungen keinen Einfluß auf das Entstehen der reaktiven Hyperplasie.

Lymphadenitis:

Selten traten unterschiedlich intensiv ablaufende unspezifische Entzündungen in den metastasendurchsetzten Lymphknoten auf. Eine Abhängigkeit der Lymphadenitis von der morphologischen Grundstruktur des Primärtumors und seiner Lokalisation konnte ebenso wenig nachgewiesen werden wie eine

Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht des Patienten, alternstypischen Veränderungen und der Entnahmestelle.

Epitheloid-Zell-Granulom:

Eine verstärkte epitheloid-zellige-Granulomreaktion konnte nicht in den untersuchten Lymphknoten nachgewiesen werden.

Nekrose:

Je mehr Lymphknotenparenchym zerstört war, desto häufiger wurden Nekrosen beobachtet. Wobei jedoch die Größe des Metastasenfeldes nicht sicher die Anwesenheit von Nekrose gewährleistet. Mehrmals wurden auch im total metastasen durchsetzten Lymphknoten keine Nekrosen nachgewiesen. Das Nekroseausmaß wurde weder durch alternstypische Lymphknotenumbauten noch durch gleichzeitig bestehende reaktive hyperplastische oder entzündliche Lymphknotenveränderungen beeinflusst.

Ausmaß der metastatischen Destruktion:

Nur etwa ein Fünftel der Lymphknoten war kleinherdig oder bis zur Hälfte destruiert, vier Fünftel total oder subtotal durch Lymphknotenmetastasen zerstört. Dieses Verteilungsmuster blieb in allen Lymphknotenstationen einheitlich. Bestimmte Lokalisationen des Primärtumors schienen keine Einfluß auf geringere oder vollständige Lymphknotenmetastasen zu haben. Auch bestehen hier keine Zusammenhänge zwischen Geschlecht und Alter des Patienten und dem Metastasenausmaß. Es gab keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer reaktiven Hyperplasie oder Lymphadenitis einerseits und dem metastatischen Ausmaß andererseits. Das Metastasenausmaß wurde auch nicht durch alternstypische Veränderungen im Lymphknoten beeinflusst.

Wachstumsform der Metastasen:

Zu 80% der Fälle metastasiert das Adeno-Karzinom, bei fortgeschrittener Destruktion des Lymphknotens, großflächig und solide, während in 20% der Fälle, besonders wenn die Metasta-

se noch nicht den ganzen Lymphknoten zerstört hatte, hauptsächlich mäanderförmige, manchmal auch ringförmige und selten diffus-dissemitierte Strukturen vorliegen. Die Metastase imitiert gelegentlich den Bau des Primärtumors und erreicht daher seinen Differenzierungsgrad. Abhängigkeit der metastatischen Wachstumsarten vom Tumorprimärsitz, vom Alter und Geschlecht des Patienten, vom Lymphknotensitz, sowie alternstypischen Veränderungen, entzündlichen und reaktiv-hyperplastischen Reaktionen konnte nicht beobachtet werden. Je geringer aber die metastatische Destruktion war, desto häufiger wurden mäanderförmige, ringförmige und fleckförmige Wachstumsformen bevorzugt.

In allen 213 Lymphknoten wurden metastaseninduzierte Lymphknotenfibrosen nachgewiesen. 81% der Lymphknoten bildeten Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 bis 1 : 1 aus, während die Quotienten von 2 : 1 bis 4 : 1 zu 19% vertreten waren. Für die einzelnen Bindegewebs-Tumor-Quotienten wurden folgende Prozentzahlen bestimmt:

1 : 1 = 15%	2 : 1 = 11%
1 : 2 = 18%	3 : 1 = 6%
1 : 3 = 22%	4 : 1 = 1%
1 : 4 = 14%	
1 : 5 = 13%	

Die 59% der Lymphknoten, die vollständig zerstört waren durch Tumormetastasen, zeigten Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 1 : 1. Von 13,5% bis 15,1% und sehr viel geringere Prozentzahlen für höhere Quotienten (2 : 1 bis 4 : 1) zwischen 10,4% und 1,4%. Die tumorinduzierte Bindegewebsneubildung war abhängig von der Lymphknotendestruktion durch die Metastase. In der Gruppe mit dem geringsten Grad der metastatischen Absiedlung konnte in einem Viertel der Fälle eine metastasenbezogene Fibrose entstehen.

Fleckförmige Wachstumsart:

20% der Fälle, die mit kollagener Bindegewebsneubildung einhergingen und fleckförmige Wachstumsart bevorzugten, bildeten Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 2 : 1 und 4 : 1 aus. 80% bevorzugten Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5.

Großflächig-solide Wachstumsart:

90% der Fälle, die in Verbindung mit Lymphknotenfibrose in ihren Metastasen großflächig-solides Wachstum aufwiesen, waren mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 bis 1 : 5 korreliert.

Ringförmige Wachstumsart:

Die mit kollagener Bindegewebsneubildung einhergehenden Metastasen zeigten bei ringförmiger Wachstumsart zu 70% Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 5 : 1 bis 1 : 1. Die restlichen 30% wiesen auch bei geringer tumorzelliger Infiltration eine ausgeprägte Fibrosierung auf.

Diffus-disseminierte Wachstumsart:

Für 90% der Fälle ließen sich unter Berücksichtigung diffus-disseminierter Wachstumsart Kombinationen von Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 errechnen.

Mäanderförmige Wachstumsart:

Bereits 25% der Fälle in der Gruppe der Adeno-Karzinome wiesen auch bei geringer tumorzelliger Infiltration ein hohes Maß an Fibrose auf, unter Ausbildung von hohen Quotienten (2 : 1 bis 4 : 1). 75% der Metastasen bevorzugten Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1.

Die Kombination der Bindegewebs-Tumor-Quotienten mit fünf definierten Graden der metastatischen Lymphknotendestruktion ergaben folgende Ergebnisse:

Mit zunehmender Metastasengröße war ein Ansteigen der Fibro-

se zu bemerken. Bereits bei Metastasierungsgrad 4 war mehr als eine Verdoppelung der Bindegewebs-Tumor-Quotienten zu verzeichnen, wobei die Quotienten von 1 : 1 bis 1 : 5 deutlich vorherrschten. Den größten Anteil in der metastatischen Destruktion stellten die Lymphknoten mit totaler bzw. sub-totaler Tumorabsiedlung, der 5. und höchsten Stufe. Allerdings traten sie hauptsächlich im Bereich niedrigerer Quotienten zwischen 1 : 5 bis 1 : 1 auf. Die hohen Quotienten 2 : 1 bis 4 : 1 fanden sich in diesem Metastasierungsstadium viel seltener.

Rund 10% der Lymphknoten wiesen eine Kombination der tumor-induzierten Fibrose mit einer reaktiven Hyperplasie oder/und Lymphadenitis auf. Die nekrotisch zerfallenen Lymphknotenmetastasen waren, besonders wenn sie großflächig auftraten, mit Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 5 und 1 : 1 korreliert. Alternstypische Veränderungen zeigten bei gleichzeitiger metastatischer Destruktion im Großteil der Lymphknoten Bindegewebs-Tumor-Quotienten von 1 : 5 bis 1 : 1 (Alterslipomatose, Altersfibrose).

Die Lymphknoten des Intestinaltraktes sowie des männlichen und weiblichen Genitale waren bei der Tumorgruppe der Adenokarzinome die zahlreichsten Präparate. 84% der Lymphknoten in dieser Gruppe bildeten Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5. 16% entfielen auf höhere Quotienten des Bindegewebs-Tumorverhältnisses. Bei der zweitgrößten Gruppe der axillären Lymphknoten bei Mammakarzinomen, entfielen für die Bindegewebs-Tumor-Quotienten 96% auf die Quotienten 1 : 5 bis 1 : 1. Die dritte große Gruppe der cervicalen Lymphknoten (oberflächliche und tiefe) bildete zu 94% Bindegewebs-Tumor-Quotienten zwischen 1 : 1 und 1 : 5.

2.3 Statistischer Ergebnisteil

2.3.1 Fallerhebungsbögen

Mit Hilfe dieser Erhebungsbögen konnte aus dem Journalmaterial nach festgelegten Kriterien Auslese getroffen werden. In laufenden Nummern eingeordnet, konnte nach Aufarbeitung jeder Fall histologisch ausgewertet und mit definierten Parametern klassifiziert werden.

		10. 11.	☐ ☐ ☐
Diagnose	1 = nicht verhornendes Plattenepithel-Ca 2 = verhornendes Plattenepithel-Ca 3 = Carcinoma solidum simplex (einschl. anaplastische Sarkome) 4 = Carcinoma solidum medullare 5 = Carcinoma solidum scrosum 6 = sonstige (z.B.: Zylindrom, Mukoepidermoid-tumoren pleomorphe Adenome) 7 = maligne Lymphome 8 = sonstige Sarkome 9 = nodulär - sklerosierende - HODGKIN - Lymphome 10 = Adeno - Ca		☐ ☐
Primärsitz des Malignoms	1 = Mundhöhle (einschl. Lippen, Zunge, Kieferhöhlen) 2 = Mundspeicheldrüsen 3 = Tonsille 4 = Pharynx 5 = Larynx 6 = Bronchialsystem 7 = Mamma 8 = regio - genitalis 9 = Morbus HODGKIN		☐
Journal Nr.			
Alter	in Jahren		☐ ☐
Geschlecht	1 = weiblich, 2 = männlich		☐
Therapie I (Radiother.)	1 = ja, 2 = nein		☐
Therapie II (Cytostatika)	1 = ja, 2 = nein		☐
NL - Ort	1 = submental 2 = submandibulär 3 = cervical oberflächlich 4 = cervical tief 5 = tracheal (bronchial) 6 = mediastinal 7 = axillär 8 = kleines Becken 9 = Bauchhöhle (Nll. castrici, iliaci usw.) 10 = inguinal		☐ ☐
Altersfibrose	1 = ja, 2 = nein		☐
Alterslipoma-tose	1 = ja, 2 = nein		☐
Reaktive Hyperplasie	1 = ja, 2 = nein		☐

Abb. 1

Fallerhebungsbogen Seite 1, Variable 1 - 10. Jeder erhobene Parameter stellt eine Variable dar. Bis zu 10 Klassen pro Variable waren möglich.

Lymphadenitis		1 = ja, 0 = nein	☐
Nekrose		ja: 1 = fleckförmig 5 = nein 2 = kleinflächig 3 = großflächig	☐
Epitheloid-Granulom		ja: 1 = vereinzelt 5 = nein 2 = lichter stehend 3 = diffus 4 = konfluierend	☐
(Bindegewebe/ Tumor) Q 1		1/5 und mehr = 5 2/1 = 6 1/4 = 4 3/1 = 7 1/3 = 3 4/1 = 8 1/2 = 2 1/1 = 1	☐
Wachstumsarten der Metastasen	fleckförmig förmig	ja: 1 = vereinzelt 5 = nein 2 = disseminiert 3 = diffus 4 = diffus - konfluierend	☐
	großflächig- solide	ja: 1 = gelegentlich 5 = nein 2 = mehrfach 3 = Überwiegend 4 = vorherrschend	☐
	ringförmig	ja: 1 = gelegentlich 5 = nein 2 = mehrfach 3 = Überwiegend 4 = vorherrschend	☐
	diffus - disseminiert	ja: 1 = gelegentlich 5 = nein 2 = mehrfach 3 = Überwiegend 4 = vorherrschend	☐
	zäpfelförmig	ja: 1 = gelegentlich 5 = nein 2 = mehrfach 3 = Überwiegend 4 = vorherrschend	☐
Ausmaß der metastatischen Destruction		von 1 - 5 (T ₀ und N ₀)	☐
Wieviele kombinierte metast. Wachstumsformen		bis 5	☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Abb. 2

2.3.2 Zweidimensionale Verteilungstabellen

Variable 1 - Variable 2
Variable 1 - Variable 3
Variable 1 - Variable 14
Variable 14 - Variable 2
Variable 14 - Variable 3
Variable 14 - Variable 7
Variable 14 - Variable 8
Variable 14 - Variable 4
Variable 12 - Variable 4
Variable 14 - Variable 15
Variable 14 - Variable 16
Variable 14 - Variable 17
Variable 14 - Variable 18
Variable 14 - Variable 19
Variable 14 - Variable 20
Variable 8 - Variable 2
Variable 8 - Variable 7
Variable 8 - Variable 4

2.3.3 Dreidimensionale Verteilungstabellen

Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 1
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 2
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 3
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 4
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 5
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 6
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 7
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = Klasse 8
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = alle Klassen
Variable 3 - Variable 4 - Variable 14 = alle Klassen
mit Zeilen-
prozenten.

2.3.4 Signifikanzberechnungen der Variablenkombinationen

Variable 1 - Variable 3
Variable 2 - Variable 14
Variable 14 - Variable 20
Variable 1 - Variable 14
Variable 3 - Variable 14
Variable 14 - Variable 7

SPALTEN=KLASSEN I.VAR. 1
ZEILEN=KLASSEN I.VAR. 2

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	.
1	23	53	6	1	9	5	5	0	0	102
2	2	1	6	0	4	0	0	0	3	16
3	17	16	4	0	3	5	9	0	0	54
4	19	14	10	1	5	11	6	0	4	70
5	20	21	3	0	0	0	0	0	0	44
6	12	3	20	4	11	2	5	0	0	57
7	1	1	109	45	6	1	1	0	21	185
8	10	10	59	9	21	5	13	0	185	312
9	0	0	0	1	0	0	0	33	0	34
.	104	119	217	61	59	29	39	33	213	874

Tab. 1

Kombination der Variablen 1 (histologischer Typ des Primärtumors) und 2 (Primärsitz des Tumors).

SPALTENKLASSEN L.VAR. 1
ZEILEN = KLASSEN L.VAR. 3

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	•
1	0	3	10	2	3	0	2	5	10	35
2	0	1	1	0	1	4	1	3	0	11
3	0	0	0	1	7	0	2	5	4	19
4	7	4	16	2	16	1	2	7	8	63
5	20	24	35	11	6	2	6	6	30	140
6	22	28	57	17	7	6	4	3	29	173
7	31	36	72	19	15	12	15	4	82	286
8	23	22	23	6	3	4	6	0	44	131
9	1	1	3	3	1	0	1	0	6	16
•	104	119	217	61	59	29	39	33	213	874

Tab. 2

Kombination der Variablen 1 (histologischer Typ des Primärtumors) und 3 (Alter der Tumorträger in Dekaden).

SPALTEN=KLASSEN L.VAR. 1
ZEILEN=KLASSEN L.VAR. 14

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	•
1	17	17	35	5	4	1	2	5	32	116
2	23	26	55	16	10	2	4	4	58	174
3	36	27	46	18	17	1	3	5	47	204
4	8	12	38	17	12	4	6	7	29	133
5	5	11	16	8	11	21	22	9	27	130
6	12	17	9	3	3	6	1	1	26	72
7	7	5	4	2	1	0	1	2	12	34
8	2	2	2	0	1	0	0	0	2	9
•	104	119	215	61	59	29	39	33	213	872

Tab. 3

Kombination der Variablen 1 (histologischer Typ des Primärtumors) und 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient).

SPALTENKLASSEN I. V. A. H. 14
ZEILENKLASSEN I. V. A. H. 2

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	0
1	15	24	27	8	13	9	3	2	101
2	2	6	4	6	1	1	1	1	16
3	5	2	12	10	18	5	2	0	54
4	9	7	14	7	18	8	4	1	70
5	6	12	9	4	1	7	4	1	44
6	14	12	13	7	7	3	1	0	57
7	25	85	49	34	13	7	5	2	190
8	37	50	72	57	50	31	12	3	312
9	5	4	6	7	9	1	2	0	34
0	118	174	206	134	130	72	54	10	878

Tab. 4

Kombination der Variablen 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient) und 2 (Primärsitz des Malignoms).

SÄULTEN=KLASSEN I. V. A. H. 14
ZEILEN =KLASSEN I. V. A. H. 7

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	7	9	16	2	6	7	0	1	48
2	35	43	46	28	38	18	13	4	223
3	15	18	18	13	12	12	4	0	92
4	3	6	4	0	5	1	0	0	19
5	27	50	53	36	21	6	4	2	199
6	3	3	2	6	0	1	0	0	21
7	26	38	56	44	36	25	12	2	241
8	2	7	5	5	12	2	1	1	35
9	112	174	216	154	136	72	34	10	878

Tab. 5

Kombination der Variablen 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient)
und 7 (Lymphknotenentnahmeort).

SPALTEN=KLASSE, 1. VAR. 14
ZEILEN=KLASSE, 1. VAR. 3

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	.
1	8	7	6	3	6	4	1	0	36
2	2	0	1	3	5	0	0	0	11
3	1	4	6	4	3	0	1	0	19
4	13	12	15	11	7	4	0	1	63
5	18	31	38	23	13	9	7	2	141
6	24	39	46	20	22	12	7	3	173
7	37	56	59	47	52	26	8	3	288
8	9	21	34	19	20	17	10	1	131
9	6	4	1	4	2	0	0	0	17
.	118	174	206	134	130	72	34	10	678

Tab. 6

Kombination der Variablen 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient) und 3 (Alter in Dekaden).

SPALTEN=KLASSEN D.VAR. 14
ZEILEN =KLASSEN D.VAR. 20

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	•
1	2	11	12	24	19	4	0	0	72
2	7	9	18	13	7	3	1	0	57
3	4	13	21	14	15	2	0	1	70
4	27	36	34	22	19	9	7	2	161
5	78	106	116	61	70	54	26	7	510
•	119	174	206	134	130	72	34	10	870

Tab. 7

Kombination der Variablen 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient)
mit 20 (Ausmaß der metastatischen Destruktion).

SPALTEN=KLASSEN L.VAR. 14
ZEILEN =KLASSEN D.VAR. 4

KLASSE	1	2	3	4	5	6	7	8	*
1	57	92	111	70	67	37	15	6	455
2	61	62	92	63	63	35	19	4	419
*	118	174	203	133	130	72	34	10	874

Tab. 8

Kombination der Variablen 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient)
mit 4 (Geschlecht).

SPALTEN=KLASSEN D.VAR. 12
ZEILEN =KLASSEN D.VAR. 4

KLASSE	1	2	3	*
1	37	28	60	125
2	29	32	65	126
*	66	60	125	251

Tab. 9

Kombination der Variablen 12 (Nekrose) mit 4 (Geschlecht).

SPALTEN=KLASSEN D.VAR. 8			
ZEILEN =KLASSEN D.VAR. 7			
KLASSE	1	2	*
1	5	43	48
2	21	202	223
3	9	82	91
4	2	17	19
5	12	188	200
6	7	14	21
7	64	176	240
8	9	26	35
*	129	748	877

Tab. 10

Kombination der Variablen 8 (Altersfibrose) mit 7 (Lymphknotenentnahmeort).

3	2	11	12	24	19	4	0	0	B	72
E	9.7	14.3	16.9	11.0	10.7	5.9	2.8	0.8	E	
+	6.09	0.75	1.42	15.41	6.52	0.61	2.79	0.82		
4	7	8	18	15	7	3	1	0	B	57
E	7.7	11.3	13.4	8.7	8.4	4.7	2.2	0.6	E	
+	0.06	0.96	1.60	2.13	0.25	0.60	0.66	0.65		
3	4	13	21	14	15	2	0	1	B	70
E	9.4	13.9	16.4	10.7	10.4	5.7	2.7	0.8	E	
+	3.11	0.05	1.28	1.03	2.07	2.44	2.71	0.05		
3	27	36	39	22	19	9	7	2	B	161
E	21.6	31.9	37.8	24.6	23.8	13.2	6.2	1.8	E	
+	1.53	0.53	0.04	0.27	0.98	1.34	0.09	0.02		
4	70	106	116	61	70	54	26	7	B	518
E	69.6	102.7	121.5	79.1	76.7	42.5	20.1	5.9	E	
+	1.01	0.11	0.25	4.12	0.56	3.13	1.76	0.21	+	
	116	174	206	134	130	72	34	10		878

CHI-QUADRAT = 69.810
FREIHEITSGRAD 28

Tab. 11

Berechnung der Signifikanz der Variablenkombination 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient) mit 20 (Ausmaß der metastatischen Destruktion. $p < 1\%$)

3	15	24	27	4	13	9	3	2	8	181
E	15.6	20.0	25.7	15.9	15.0	8.8	3.9	1.2	E	
e	0.15	0.79	0.96	3.57	0.26	0.86	0.21	0.63		
3	6	6	4	0	1	1	1	1	8	16
E	2.2	3.2	3.6	2.4	2.4	1.5	0.6	0.2	E	
e	0.01	2.52	0.02	2.44	0.79	0.07	0.23	3.67		
3	5	2	12	10	10	5	2	0	8	54
E	7.5	10.7	12.7	8.2	6.0	4.4	2.1	0.6	E	
e	0.70	7.06	0.04	0.36	12.52	0.07	0.00	0.62		
3	9	9	14	7	16	6	4	1	8	78
E	7.4	13.9	16.4	10.7	18.4	5.7	2.7	0.8	E	
e	0.02	1.71	0.36	1.27	5.63	0.89	0.61	0.05		
3	6	12	9	4	1	7	4	1	8	44
E	5.9	8.7	10.3	6.7	6.5	3.6	1.7	0.5	E	
e	0.00	1.23	0.17	1.16	0.67	3.19	3.09	0.50		
3	14	12	13	7	7	3	1	0	8	57
E	7.7	11.3	13.4	8.7	8.4	4.7	2.2	0.6	E	
e	5.25	0.04	0.01	0.33	0.25	0.60	0.66	0.63		
3	25	55	49	34	13	7	5	2	8	190
E	25.5	37.7	44.6	27.0	28.1	15.4	7.4	2.2	E	
e	0.01	7.99	0.44	0.86	0.14	4.73	0.76	0.01		
3	37	50	72	57	34	31	12	5	8	312
E	41.9	61.0	73.2	47.6	46.2	25.6	12.1	3.6	E	
e	0.58	1.26	0.02	1.85	0.31	1.13	0.88	0.89		
3	5	4	6	7	9	1	2	0	8	34
E	4.6	6.7	8.0	5.2	5.0	2.0	1.3	0.4	E	
e	0.04	1.11	0.49	0.61	3.12	1.15	0.35	0.39		
118	174	286	134	180	72	25	10			870
CHI-QUADRAT = 106.043										
FREIHEITSGRADE 36										

Tab. 12

Berechnung der Signifikanz der Variablenkombination 2 (Primärsitz des Malignoms) mit 14 (Bindegewebs-Tumor-Quotient). $p < 1\%$

3	7	9	16	2	6	7	8	1	B	48
E	6.5	9.5	11.3	7.3	7.1	3.9	1.9	0.5	E	
+	0.05	0.03	1.99	3.07	0.17	2.38	1.26	0.38		
3	35	43	46	28	36	18	13	4	B	223
E	30.0	44.2	52.3	34.0	33.0	18.3	8.6	2.5	E	
+	0.31	0.03	0.76	1.07	0.75	0.00	2.21	0.64		
3	15	18	18	13	12	12	4	0	B	92
E	12.4	18.2	21.6	14.0	13.6	7.5	3.6	1.0	E	
+	0.56	0.00	0.68	0.06	0.19	2.63	0.05	1.05		
3	3	6	4	0	5	1	0	0	B	19
E	2.6	3.6	4.5	2.3	2.6	1.6	0.7	0.2	E	
+	0.08	1.33	0.65	2.90	1.70	0.20	0.74	0.22		
3	27	50	53	36	21	6	4	2	B	199
E	26.7	59.4	46.7	30.4	29.5	16.3	7.7	2.3	E	
+	0.00	1.85	0.85	1.04	2.43	6.52	1.78	0.03		
3	3	3	8	6	0	1	0	0	B	21
E	2.8	4.2	4.9	3.2	3.1	1.7	0.8	0.2	E	
+	0.01	0.32	1.92	2.44	3.11	0.30	0.81	0.24		
3	28	38	56	44	36	25	12	2	B	241
E	32.4	47.8	56.5	36.8	35.7	19.8	9.3	2.7	E	
+	0.59	1.99	0.00	1.42	0.00	1.39	0.76	0.20		
3	2	7	5	5	12	2	1	1	B	35
E	4.7	6.9	8.2	3.3	3.2	2.9	1.4	0.4	E	
+	1.55	0.00	1.26	0.02	0.57	0.26	0.09	0.91		
	116	174	206	134	130	72	34	10		878
CHI-QUADRAT = 73.156										
FREIHEITSGRADE 49										

Tab. 13

Berechnung der Signifikanz der Variablenkombination 14
(Bindegewebs-Tumor-Quotient) mit 7 (Lymphknotenentnahme-
ort). $p < 1\%$

3	17	17	35	3	4	1	2	5	32	B	116
E	13.5	15.6	20.6	8.1	7.8	3.9	5.2	4.4	28.3	E	
+	0.72	0.09	1.43	3.22	1.09	2.12	1.96	0.08	0.47		
3	23	28	55	10	10	2	4	4	30	B	174
E	20.8	23.7	42.4	12.2	11.8	5.8	7.8	6.6	42.5	E	
+	0.24	0.75	3.41	0.39	0.27	2.48	1.84	1.01	0.48		
3	30	27	56	18	17	1	3	5	47	B	204
E	24.3	27.8	50.3	14.3	13.8	6.8	9.1	7.7	49.8	E	
+	1.32	0.03	0.65	0.97	0.74	4.93	4.11	0.96	0.16		
3	8	12	38	17	12	4	6	7	29	B	133
E	13.9	16.2	32.0	9.3	9.0	4.4	5.9	5.0	32.5	E	
+	3.90	2.06	0.65	6.37	1.00	0.04	0.00	0.77	0.37		
3	5	11	16	8	11	21	22	9	27	B	130
E	15.5	17.7	32.1	9.1	8.6	45.06	5.8	4.9	31.8	E	
+	7.12	2.56	8.04	0.13	0.55	(64.33)	45.06	3.38	0.71		
3	12	17	9	3	3	0	1	1	26	B	72
E	8.6	9.8	17.8	5.0	4.9	2.4	3.2	2.7	17.6	E	
+	1.36	5.24	4.32	0.82	0.72	2.39	1.53	1.09	0.02		
3	1	5	4	2	1	0	1	2	12	B	34
E	4.1	4.6	8.4	2.4	2.3	1.1	1.5	1.3	8.3	E	
+	2.14	0.03	2.29	0.06	0.14	1.13	0.18	0.40	1.64		
3	2	2	0	1	0	0	0	0	2	B	9
E	1.1	1.2	2.2	0.6	0.6	0.3	0.4	0.3	2.2	E	
+	0.80	0.48	0.02	0.63	0.25	0.30	0.40	0.34	0.02	+	
104 CHI-SQUARED = FREIHEITSGRADE 119 217.323 36 215 61 59 29 39 33 213 872											

Tab. 14

Berechnung der Signifikanz der Variablenkombination 1
(histologischer Typ des Malignoms) mit 14 (Bindegewebs-
Tumor-Quotient). $p < 1\%$

3. DISKUSSION

Dem Lymphknoten kommt im Abflußgebiet von metastasierungs-fähigen Tumoren offensichtlich die Rolle einer Filterstation, mit der Fähigkeit eingeschwemmte Tumorzellen zu zerstören, zu. Tumorzellen erreichen die Lymphknoten in der Regel über die subkapsulären Sinus und können sich dann mit zunehmender Vergrößerung der Metastasen über die Pulpa bis auf den Hilus ausdehnen. Lymphknoten im Abflußgebiet maligner Tumoren sind häufig vergrößert. Diese Vergrößerung mag durch Metastasen bedingt sein, ist jedoch auch auf eine Follikelhyperplasie mit Proliferation retikulumzellähnlicher Elemente und Sinusendothelien zurückzuführen. In den erweiterten Sinus werden massenhaft Histiozyten angetroffen. Diese als reaktive Hyperplasie bezeichnete Lymphknotenreaktion stellt möglicherweise bereits eine erste immunologische Antwort des lymphatischen Systems auf den primären Tumor dar.

Während die reaktive Hyperplasie eine recht charakteristische, wenngleich nicht spezifische Antwort des Lymphknotens auf Tumorantigene ausdrückt, ist die unspezifische Lymphadenitis sicherlich keine an das Tumorleiden gebundene Reaktion. Sie mag durch eine Begleitentzündung im Tumorbereich hervorgerufen sein und soll die immunologische Antwort des Lymphknotens negativ beeinflussen (FIDLER, 1975).

Besonderes Interesse gebührt der Sarkoid-like-lesion, eine Reaktion, die sowohl in der Milz als auch im Lymphknotenabflußgebiet von Karzinomen der verschiedensten Lokalisationen beobachtet wird. Es ist dies eine Reaktion, wie sie auch bei entzündlichen Erkrankungen der Lymphknoten, sowie häufig bei dem Morbus CROHN angetroffen wird. Besonders oft sind epitheloidzellige Granulome der Lymphknoten bei Bronchialkarzinomen, bei Magenkarzinomen und bei Mammakarzinomen beschrieben worden (WAGNER und HÖHN, 1974). Dabei können epitheloidzellige Granulome gleichermaßen in metastasenfremen und in bereits metasta-

tisch erfaßten Lymphknoten beziehungsweise der metastasenf freien Milz nachgewiesen werden. Die Bedeutung der Epitheloidzellgranulome bleibt unklar (WAGNER und HÖHN, 1974; WÖCKEL und RÜDIGER, 1977). Möglicherweise stellt sie ein Teilbild der immunologischen Antwort des Lymphknotens dar.

Als regressive Veränderungen von Lymphknotenmetastasen wurden nekrotischer Zerfall, die bis zur pseudozystischen Umwandlung gehen, mit einer lebhaften Fremdkörperreaktion verbunden sein kann, Vernarbungen und Hyalinisierungen beschrieben (LENNERT, 1976). Während LENNERT diese Lymphknotenfibrose als Folge von Bestrahlung und Chemotherapie wertet, beschreiben LEIFER et al. (1974) gleichartige Veränderungen in Halslymphknoten, die sicher keiner Chemo- oder Radiotherapie unterzogen wurden. Dabei handelt es sich um metastaseninduzierte Lymphknotenfibrosen im Abflußgebiet eines Plattenepithelkarzinoms der Zunge. Ähnliche Veränderungen sahen auch BLACK und SPEER (1958) sowie GRESHAM und ACKERLEY (1958) in metastasentragenden intestinalen und paraaortal-abdominalen Lymphknoten. Bemerkenswerterweise wurde die Lymphknotenfibrose bei einem medullären Schilddrüsen- und einem medullären Magenkarzinom nachgewiesen. Benachbarte, metastasenf reie Lymphknoten ließen keine Fibrose erkennen.

In nur 11% der von uns untersuchten 880 Lymphknoten, die im direkten und näherem Abflußgebiet metastasierungsfähiger Tumoren lagen, wurde eine reaktive Hyperplasie mit follikulärer lymphatischer Hyperplasie, großen immunoblastenreichen Keimzentren, Plasmozytose und Sinushistiozytose nachgewiesen. Bei den restlichen Fällen waren die Lymphknoten entweder bereits soweit durch Metastasen zerstört, daß eine reaktive Hyperplasie nicht mehr nachweisbar war, oder aber es herrschten regressive Veränderungen vor. Eine Beziehung zwischen Auftreten der reaktiven Lymphknotenhyperplasie und dem Alter oder dem Geschlecht der Tumorträger konnte nicht abgeleitet werden. Auch alternsphysiologische Veränderungen im Lymphknoten im Sinne einer Fibrose oder Lipomatose beeinflußten nach un-

seren Untersuchungen diese Lymphknotenreaktionen nicht. Es wurden Fälle mit gleichzeitiger Altersfibrose und metastasengebundener Lymphknotenfibrose erfaßt. Die Fälle mit reaktiver Hyperplasie waren über alle Lymphknotenstationen gleichmäßig verteilt. Dabei konnte eine besondere Reagibilität der Halslymphknoten nicht beobachtet werden. Der histologische Bau des metastasierenden Primärtumors beeinflusste die charakteristischen Lymphknotenreaktionen nicht. Unsere Ergebnisse stehen im deutlichen Gegensatz zu der Mitteilung von GNIRS (1954), der in einem Drittel seiner Fälle von Mammakarzinomen die reaktive Lymphknotenhyperplasie sah. Die Ansicht von NEUMANN und HOMMER (1950), daß die reaktive Lymphknotenhyperplasie von der Wachstumsgeschwindigkeit des Primärtumors abhängig ist, ist nach unseren Ergebnissen nicht zu erhärten, weil aus dem histologischen und zytologischen Baumuster der Tumorzellen allein kein Rückschluß auf diese Parameter möglich war. Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Mitteilung von MOHALLATEE (1969), der eine reaktive Hyperplasie ausschließlich in metastasenfreien Lymphknoten beschrieben hat.

Es erscheint sehr fraglich, ob aus unserer hohen Zahl von Lymphknoten ohne reaktiver Hyperplasie, zwingend auf eine ungenügende Reaktionsbereitschaft des lymphknotengebundenen Immunsystems beim Tumorträger geschlossen werden darf. Auszuschließen ist in unseren Fällen der immundepressive Einfluß einer vorausgegangenen Radio- oder Chemotherapie. Hierfür fehlte jegliches morphologische Substrat. Die möglicherweise als Teilbild einer immunologischen Reaktion des Lymphknotens zu wertende Sarkoid-like-lesion (Epitheloidzellgranulome) wurden von uns nur in 21 der untersuchten 880 metastasentragenden Lymphknoten gesehen. Auch MOHALLATEE (1969), GORTON und LINELL (1957), GRESHAM et al. (1958) sowie WUCKETICH (1959) führen aufgrund ausgedehnter Untersuchungsserien, bis zu 500 Karzinomfälle umfassend, ähnlich niedrige Häufigkeitsangaben auf. Dabei wurde von diesen Autoren jedoch keine

Differenzierung des histologischen Typs des Primärtumors und der Lymphknotenstation durchgeführt. WUCKETICH (1959) diskutiert ähnlich wie GORTON und LINELL (1957), daß eine Bestrahlungstherapie das Auftreten von Epitheloidzellgranulomen fördert. Diese sollen dann durch Zerfallsprodukte von Tumorzellen induziert werden. Dabei sollen vor allen Dingen Phospholipide granulombildend wirken. Die von diesen Autoren ermittelten anamnestischen Angaben der Tumorträger geben keinen Aufschluß darüber, warum bei Karzinomen mit gleicher Tumorlokalisation, Tumorgröße, histologischem Tumortyp, sowie Alter und Geschlecht nur bei einem Teil die Sarkoid-like-lesion angetroffen wird. Unsere Untersuchungen unterstreichen, daß die Ätiopathogenese dieser Lymphknotenveränderungen bislang unklar bleibt. Dies wird einmal belegt durch die Tatsache, daß nicht alle metastatisch zerstörten Lymphknoten mit reaktiver Hyperplasie auch gleichzeitig Epitheloidzellgranulome aufweisen, zum anderen durch die Beobachtung, daß diese Sarkoid-like-lesion auch in metastasenfremen, morphologisch unauffälligen Lymphknoten von Nichttumorträgern auftreten kann. Unsere Ergebnisse betreffs der Abhängigkeit der Sarkoid-like-lesion vom Sitz des Primärtumors und seines histologischen Bautyps belegen, daß epitheloidzellige Granulome im Lymphknoten sowohl bei verhornenden und nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen, soliden Karzinomen, sowie auch Adenokarzinomen auftreten können, unabhängig vom Alter und Geschlecht des Tumorträgers, von präexistenten alternstypischen Lymphknotenveränderungen und von der Lokalisation des extirpierten Lymphknotens, trifft man Epitheloidzellgranulome in Lymphknoten aller Körperregionen.

Die in unserem Untersuchungsgut als Vergleichsfälle herangezogenen malignen Lymphogranulomatosefälle vom nodulär-sklerosierenden Typ, die ausschließlich in Lymphknoten lokalisiert waren, enthielten keine Epitheloidzellgranulome. Im Rahmen des Morbus HODGKIN wird erörtert, ob diese

Granulome lediglich Initialsymptom dieser Erkrankung, oder aber einen prognostischen Indikator darstellen (WAGNER und HÖHN, 1974; WÖCKEL und RÜDIGER, 1977; RÜDIGER und WÖCKEL, 1977). Da diese Epitheloidzellgranulome bei einer sehr großen Zahl ätiopathogenetisch sehr unterschiedlichen Erkrankungen (Morbus CROHN, Toxoplasmose, Karzinome, Morbus HODGKIN) auftreten und zum Teil recht charakteristische Teilphänomene des morphologischen Bildes darstellen, erscheint es denkbar, daß hier bei den Tumorfällen wohl eher eine unspezifische Reaktion abläuft, die möglicherweise auf die Einschwemmung von Zellerfallsprodukten oder Stoffwechselschlacken zurückzuführen ist.

Neben den wahrscheinlich immunologischen Phänomenen einer reaktiven Hyperplasie und Sarkoid-like-lesion unterliegt der von Metastasen durchsetzte Lymphknoten regressiven Veränderungen, die sich vorwiegend in Form einer Nekrose erfassen lassen. Diese Nekrosen sind entscheidend abhängig vom Ausmaß der metastatischen Lymphknotendestruktion, nicht jedoch vom histologischen Typ des Primärtumors und dem Differenzierungsgrad der Lymphknotenmetastase. Die Gesamtzahl der in unserem Untersuchungsgut (880 Fälle) gefundenen Fälle mit Nekrosen betrug 293. Metastasen im altersfibrotisch oder alterslipomatös umgewandelten Lymphknoten zeigten ebenso oft Nekrosen wie solche im Lymphknoten ohne diese altersphysiologischen Veränderungen. Das Auftreten von Nekrose scheint vom Wachstumsmuster der Metastase abhängig zu sein. Ist diese großflächig und zusammenhängend, oder baut sie sich konfluierend aus einzelnstehenden Tumorzellgruppen auf, so kommt es häufiger zur zentralen nekrotischen Erweichung als bei disseminiert, ringförmig oder mäanderartig wachsenden Tochtergeschwülsten. Dabei ist gleichgültig, ob die großflächige Metastase die Cortex- und Paracorticalzone, oder den Hilusbereich des Lymphknotens zerstört. Möglicherweise ist die nekrotische Erweichung der Metastase abhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorzellen. In der Umgebung großer

Metastasen bietet der Lymphknoten gelegentlich eine unspezifische Lymphadenitis mit Leukozyteninfiltration der Kapsel und der Sinus. Die von LENNERT (1976) erwähnte Fremdkörperreaktion in der Umgebung von Plattenepithelkarzinomen konnten wir in keinem unserer Fälle erkennen. Wohl kommt es gelegentlich nach der zellulären Abräumreaktion zu einer unregelmäßigen Vernarbung des Lymphknotens. Diese ist von der Altersfibrose und -hyalinose sowie der metastaseninduzierten Lymphknotenfibrose abzugrenzen und abgrenzbar.

Fibrosen im metastatisch durchsetzten Lymphknoten sind nicht allzu selten. Während GNIRS (1954) in die intranodäre Bindegewebsbildung, welche nach seinen Untersuchungen zunächst mit ganz feinen kollagenen Fasernetzen einsetzt, später in ein hyalines Schwielenstadium ausmündet und eine Atrophie des lymphatischen Gewebes nach sich zieht, als unspezifische Folge der Metastasierung anspricht, kommen BLACK und SPEER (1960) zu anderen Rückschlüssen. Diese Autoren untersuchten metastatisch zerstörte inguinale Lymphknoten im Abflußgebiet medullärer Karzinome. In den Lymphknoten wurde eine erhöhte Aktivität von Fibroblasten deutlich. GRESHAM und ACKERLEY (1958) fanden die ersten Anzeichen einer Fibrose entlang den Sinus bei gleichzeitiger Sinushistiozytose. Sie weisen auch daraufhin, daß metastasenfremde Lymphknoten nicht in den Fibrosierungsprozeß einbezogen werden. LEIFER et al. (1974) verfolgen die Kollagenproduktion im Randgebiet von Lymphknotenmetastasen durch stoffwechselaktive, fibroblastenähnliche Zellreihen.

878 von 880 untersuchten Lymphknoten unseres Materials wiesen eine Fibrose auf. Diese Fibrose zeigte sich diskret und initial in Form einer zartfaserigen, netzförmigen kollagenen Umspinnung kleiner Tumorzellverbände. Daneben bilden sich auch recht grobe hyalinisierende Fasermaschen bis hin zu balkenförmigen Bindegewebsformationen. Der histologische Metastasencharakter, sowie die zytologischen Merkmale der

Tumorzellen, vor allen Dingen von Plattenepithelkarzinomen, können durch diese schon sehr früh einsetzende, begleitende Fibrose derartig verzerrt sein, daß die Karzinommetastase mit normalen histologischen Methoden nicht mehr erkannt werden und mit Sarkometastasen beziehungsweise malignen Lymphomen verwechselt werden können. Es ist bemerkenswert, daß vorwiegend verhornende und nichtverhornende Plattenepithelkarzinome mit einer Lymphknotenfibrose einhergehen, gefolgt von den soliden und den adenomatös differenzierten Karzinomen. Ähnliche Beobachtungen publizierten BLACK und SPEER (1960) bei medullären Karzinomen sowie LEIFER et al. (1974) bei Plattenepithelkarzinomen. Die 223 erfaßten Lymphknotenmetastasen von verhornenden und nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen und ihre vergleichende Gegenüberstellung mit Lymphknotenmetastasen solider und adenomatöser Karzinome erlaubt auch in Fällen des gleichen Tumorprimärsitzes aufgrund des histologischen Bildes allein keinen Rückschluß darauf, warum gerade mit den epidermoiden Karzinomen eine Fibrose korreliert war. Auch bei den Berechnungen der Bindegewebs-Tumor-Quotienten führen die Plattenepithelkarzinome. Dabei kann die Fibrose so weit gehen, daß ein Bindegewebs-Tumor-Quotient bis 4 : 1 resultiert. Im Mittel lag das Verhältnis von Bindegewebe zu Tumormetastase in den Karzinomgruppen um 1 : 3. Besonders die axillären Lymphknoten im Abflußgebiet von Mammakarzinomen, daneben auch die oberflächlichen und tiefen Halslymphknoten im Abflußgebiet der Zunge, der großen Speicheldrüse, der Tonsillen, sowie des Pharynx und Larynx neigen zu einer lebhaften Fibrosierung bei metastatischem Befall. Demgegenüber befinden sich im inguinalen Lymphknoten bei histologisch gleichartigem Primärtumor nur selten und sehr diskrete Lymphknotenfibrosen.

Eine mögliche Erklärung, warum cervicale Lymphknoten recht ausgeprägt und inguinale Lymphknoten nur geringgradig bei Metastasierung fibrosieren, mag möglicherweise mit dem Hinweis auch darauf gelingen, daß erstere erst sehr spät einer Involution unterliegen, während letztere schon bei Jugendli-

chen fibromatös und lipomatös verändert sein können. Mit dieser frühzeitig einsetzenden Lipo-Fibromatose mag auch ein Schwund in der Stoffwechselaktivität ortsständiger Fibroblasten einhergehen. Männliche und weibliche Tumorträger zeigen in allen Lebensabschnitten mit relativer Schwerpunktbildung bei unserem Untersuchungsgut zwischen der 5. und 8. Lebensdekade eine metastasenkorrelierte Lymphknotenfibrose.

Die morphologische Antwort des Lymphknotens im Abflußgebiet metastasierender Tumoren ist vielfältig in ihrer Form und unklar in ihrer Bedeutung. Zum Teil kommen in diesen morphologischen Bildern immunologische Reaktionen zum Ausdruck, über deren Auslösungsvoraussetzungen, Ausmaß und Spezifität unsere Untersuchungen an Lymphknoten verschiedener Körperregionen bei unterschiedlichen Primärtumoren noch keine Aussage möglich machen. Zum andern bietet der metastasierte Lymphknoten eine Reihe von Veränderungen, die wahrscheinlich metastaseninduziert sind und diagnostische Bedeutung gewinnen können.

4. . . ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem Journalmaterial des Pathologischen Institutes am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurden von tausend Fällen metastasierender maligner mesenchymaler und epithelialer Tumoren, nach histologischer Aufarbeitung und statistischer Aufstellung, 880 im unmittelbaren Abflußgebiet dieser Tumoren befindliche metastatisch destruierte Lymphknoten ausgewählt und ihrem morphologischen Bild entsprechend auf einzelne Erhebungsbögen klassifiziert und statistisch berechnet. Zu der Karzinomgruppe zählten neben 223 verhornenden und nicht verhornenden Plattenepithelkarzinomen 276 solid-einfache und medulläre und 213 Adenokarzinome. Diese wurden einer aus 29 malignen Lymphomen, 39 Sarkomen und 33 nodulär-sklerosierenden HODKIN-Lymphomen bestehenden mesenchymalen Tumorlymphknotengruppe gegenüber gestellt. Ferner wurden die metastatisch durchgesetzten Lymphknoten 59 fakultativ metastasierender semimaligner Tumoren zum Vergleich herangezogen und ebenso statistisch berechnet. Es wurde die Abhängigkeit zwischen histologischem Typ des Primärtumors und morphologisch erkennbaren Reaktionen im metastasendestruierten Lymphknoten untersucht. Ferner wurde geprüft, ob der Ort des metastatischen Lymphknotens und Alter und Geschlecht des Tumorträgers das morphologische Bild im Lymphknoten beeinflussen. Zwischen immunologisch bedingten Reaktionen, wie reaktive Hyperplasie, Epitheloidzellgranulombildung und einer unspezifischen Lymphadenitis zum einen, und regressiven Veränderungen wie Nekrosen zum anderen, wurde ebenso eine Beziehung gesucht, wie nach Zusammenhängen dieser Reaktionen mit alternsphysiologischen Lymphknotenveränderungen wie Lipomatose und Fibrose. Alter und Geschlecht des Tumorträgers sowie die Metastasenwachstumsart wurden ebenso auf ihre Beziehungen zu diesen Reaktionen hin geprüft. In 11% der Fälle wurde in allen Lymphknotenregionen reaktive Hyperplasie registriert. Bei 21 Fällen wurden epitheloidzellige Granulome (Sarkoid-like-lesion) gefunden. Es wurden keine Be-

ziehungen zwischen reaktiver Hyperplasie, Lymphadenitis und Epitheloidzellgranulomen auf der einen Seite, Alter und Geschlecht des Tumorträgers, dem Lymphknotenort, dem histologischen Typ des Primärtumors und alternsphysiologischen Veränderungen auf der anderen Seite gefunden. Die Nekrose ist unabhängig vom Typ der Metastase und vom Grad metastasenbedingter Destruktion des Lymphknotens. Bei fast allen Lymphknoten, am deutlichsten bei den Plattenepithelkarzinomen, wurde eine metastaseninduzierte Fibrose entdeckt. Das metastasenabhängige Fibroseausmaß ist im cervicalen und axillären Lymphknoten höher als im inguinalen, welches wahrscheinlich durch unterschiedlich frühe Involution bedingt ist.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMIN, H. K., OKAGAKI, T., RICHART, R. M.: Classification of fibroma and thecoma of the ovary. Cancer (Phil.) 27, 438-446 (1971)
2. BARUAH, B. D.: Cellular reactions following tumor growth with special reference to plasma-cellular response. Cancer Res. (Chic.) 20, 1184-1194 (1960)
3. BLACK, M. M., SPEER, F. D.: Lymph node reactivity in cancer patients. Surg. Gyn. Obst. 110, 477-487 (1960)
4. BLACK, M. M., OPLER, S. R., SPEER, F. D.: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival. Surg. Gyn. Obst. 98, 725-734 (1954)
5. BLACK, M. M., OPLER, S. R., SPEER, F. D.: Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. Surg. Gyn. Obst. 100, 543-551 (1955)
6. BLACK, M. M., SPEER, F. D.: Sinus histocytosis of lymph nodes in cancer. Surg. Gyn. Obst. 106, 163-175 (1958)
7. BUTLER, J. J., HOWE, C. D., JOHNSON, D. E.: Enlargement of the supraclavicular lymph nodes as the initial sign of prostatic carcinoma. Cancer (Phil.) 27, 1055-1063 (1971)
8. CHAVES, E.: HODGKIN's disease in the first decade. Cancer (Phil.) 31, 925-930 (1973)

9. COMESS, M. S., BEAHR, O. H., DOCKERTY, M. B.: Cervical metastases from occult carcinoma. Surg. Gyn. Obst. 104, 607-617 (1957)
10. COTTIER, H., TURK, J., SOBIN, L.: A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. J. clin. path. 26, 317-331 (1973)
11. DENZ, F. A.: Age changes in lymph nodes. J. Path. Bact. 59, 575-591 (1947)
12. McDIVITT, R. W., STEWARD, F. W., BERG, J. W.: Metastases and their prognostic importance. Atlas of Tumor pathology, 2, 112-116 (1968)
13. EDWARDS, A. J., SUMMER, M. R., ROWLAND, G. F., HURD, C. M.: Changes in lymphoreticular tissues during growth of a murine adenocarcinoma. J. Nat. Cancer Inst. 47, 301-311 (1971)
14. FAYOS, J. F., EDLUND, J. H., KNAPP, W. T., CAMPOS, J. L., LAMPE, I.: The lymphomas: Response to irradiation. Cancer (Phil.) 34, 212-222 (1974)
15. FIDLER, I. J.: Mechanisms of cancer invasion and metastasis. Ed.: BECKER, F. F., Plenum Press New York, Cancer 4, 101-134 (1975)
16. FISHER, B., SAFFER, E. A., FISHER, E. R.: Studies concerning the regional lymph node, VII. Cancer (Phil.) 33, 271-279 (1974)
17. FISHER, E. R., REIDBORD, H. E., FISHER, B.: Studies concerning the regional lymph node in cancer, V. Lab. Invest. (Baltim.) 28, 126-133 (1973)

18. FRAIRE, A. E., GREENBERG, S. D.: Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer (Phil.)* 31, 1078-1086 (1973)
19. GAAFAR, S. M., TURK, J. L.: Granuloma formation in lymph nodes. *J. Path. (Edinb.)* 100, 9-12 (1970)
20. McGAVRAN, M., BAUER, W. C., OGURA, J. H.: The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer (Phil.)* 14, 55-66 (1961)
21. GOOD, R. A.: Relations between immunity and malignancy. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 1026-1032 (1972)
22. GNIRS, L.: Die Proliferation der sogenannten Sinusendothelie in den regionären Lymphknoten bei Mastopathia chronica cystica und Mammacarcinom. *Z. Krebsforschung* 60, 94-114 (1954)
23. GORTON, G., LINELL, R.: Malignant tumors and sarcoid reactions in regional lymph nodes. *Acta radiol. (Stockh.)* 47, 381-392 (1957)
24. GRESHAM, G. A., ACKERLEY, A. G.: Giant cell granulomata in regional lymph nodes of carcinoma. *J. Clin. Path.* 11, 244-250 (1958)
25. GUTHRIE, R. T., BUCHSBAUM, H. J., WHITE, A. J., HOWARD, B. L.: Paraaortic lymph node irradiation in carcinoma of the uterine cervix. *Cancer (Phil.)* 34, 166-168 (1974)
26. HANSON, T. A. S.: Histological classification and survival in HODGKIN's disease. *Cancer (Phil.)* 17, 1595-1603 (1964)

27. HUN, K., JACOBS, Ch., WARNKE, R. A., DORFMAN, R. F.:
Malignant lymphoma with a high content of epitheloid-histiocytis. *Cancer* 41, 620-635 (1978)
28. HUTCHESON, J., PAGE, D. L., OLDHAM, R. R.: Calcified lymph node metastases from carcinoma of the cervix. *Cancer (Phil.)* 32, 266-268 (1973)
29. JESSE, R. H., PERES, C. A., FLETCHER, G. H.: Cervical lymph node metastases: unknown primary cancer. *Cancer (Phil.)* 31, 854-859 (1973)
30. LANGE, P.: Clinical and histological studies of cervical carcinoma. *Acta path. et microbiol. scandiv. (Copenh.)* 143, 84-163 (1960)
31. LEIFER, C., MILLER, A. S., PUTONG, P. B., MIN, B. H.: Spindle-cell of the oral mucosa. *Cancer (Phil.)* 34, 597-605 (1974)
32. LENNERT, K.: Die Früherkennung der Lymphogranulomatose. *Frankf. Z. Path.* 69, 103-122 (1958)
33. LENNERT, K.: Handbuch der pathologischen Anatomie. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1961)
34. LENNERT, K.: Pathologie der Halslymphknoten. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1976)
35. LINBERG, R.: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer (Phil.)* 29, 1446-1449 (1972)
36. LUKES, R. J., BUTLER, J. J., HICKS, E. B.: Natural history of HODGKIN's disease as related to its pathologic picture. *Cancer, (Phil.)* 19, 317-344 (1966)

37. MICHEAU, C., CACHIN, Y., CAILLOU, B.: Cystic metastases revealing occult carcinoma of the tonsil. Cancer (Phil.) 33, 228-233 (1974)
38. MOHALLATEE, E. A., DUTZ, W., SADEGHI, A.: Paracortical thymusdependent areas in lymph nodes of patients with non-reticuloendothelial neoplasms. Israel J. Med. Sci. 6, 567-568 (1970)
39. NAEIM, F., WAISMAN, J., COULSON, W. F.: HODGKIN's disease: the significance of vascular invasion. Cancer (Phil.) 34, 655-662 (1974)
40. NEHRKORN, A.: Plattenepithelkrebs der Gallenblase mit verhornenden Lymphdrüsenmetastasen. Virchows Arch. 154, 559-568 (1898)
41. NEUMANN, H., HOMMER, E.: Über Formen reaktiver Lymphdrüsenveränderungen bei Tumormetastasierung. Dtsch. Arch. Klin. Med. 197, 175-180 (1950)
42. ORSOS, F.: Das Bindegewebsgerüst der Lymphknoten im normalen und pathologischen Zustand. Beitr. path. Anat. 75, 15-134 (1926)
43. PATCHEFSKY, A. S., BRODOVSKY, H., SOUTHARD, M., MENDUKE, H., GRAY, S., HOCH, W. S.: HODGKIN's disease: A clinic and pathologic study of 235 cases. Cancer (Phil.) 32, 150-161 (1973)
44. REE, H., FANGER, H.: Paracortical alteration in lymphadenopathic and tumor-draining lymph nodes: histologic study. Hum. Path. 6, 363-372 (1975)

45. RICHTERS, A., SHERWIN, R. P.: Human breast cancer and the autochronous lymph node cell responses: a tissue culture and ultrastructural study. *Cancer (Phil.)* 34, 328-337 (1974)
46. ROSAI, J., DORFMAN, R. F.: Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch. Path.* 87, 63-70 (1969)
47. RÜDIGER, K.-D., WÖCKEL, W.: Splenektomiebefunde bei Lymphogranulomatose. *Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 121, 148-154 (1977)
48. RUNDLESS, R. W.: Malignant lymphomas of the gastrointestinal tract. *Cancer (Phil.)* 34, 948-950 (1974)
49. SACKS, E. L., DONALDSON, S. S., GORDON, J., DORFMAN, R. F.: Epitheloid-granulomas associated with HODGKIN's disease. *Cancer* 41, 562-567 (1978)
50. SHIPLEY, W. U., PIRO, A. J., HELLMAN, S.: Radiation therapy of HODGKIN's disease: Significance of splenic involvement. *Cancer (Phil.)* 34, 223-229 (1974)
51. SMETANA, H. F., COHEN, B. M.: Mortality in relation to histologic type in HODGKIN's disease. *Blood (Baltim.)* 11, 211-224 (1956)
52. STERNBERG, C.: Die Lymphknoten. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Teil 1, 331-348 (1926) Wien
53. STRÄULI, P.: Die supraclaviculären Lymphknoten als Zentrum der lymphogenen Krebsmetastasierung. *Schweiz. Med. Wchschr.* 20, 529-534 (1960)

54. TEN SELDAM, R. E. J.: Sarcoid-like-lesions in lymph nodes draining carcinoma. Med. J. Aust. 12, 916-919 (1956)
55. TRIPODI, D., PARKS, L. C., BRUGMANS, J.: Drug-induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in anergic patients with cancer. N. Engl. J. Med. 289, 354-357 (1973)
56. TSAKRAKLIDES, V., ANASTASSIADES, O. T., KERSEY, J. H.: Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer. Cancer (Phil.) 31, 860-868 (1973)
57. TURK, J. L., WILLOUGHBY, D. A.: Central and peripheral effects of anti-lymphocyte sera. Lancet 1, 7487, 249-251 (1967)
58. VONGTAMA, V., PIVER, S. M., TSUKADA, Y., BARLOW, J. J., WEBSTER, J. H.: Paraaortic node irradiation in carcinomas. Cancer (Phil.) 34, 169-174 (1974)
59. WAGNER, R., HÖHN, P.: "Sarkoid-like-lesions" in der Milz bei malignen Tumoren. Zbl. allg. Path. 118, 385-389 (1974)
60. WÖCKEL, W., RÜDIGER, K.-D.: Epitheloidzellgranulome in Milz bei Lymphogranulomatose. Zbl. allg. Path. u. pathol. Anat. 121, 155-160 (1977)
61. WUKETICH, S.: Über die epitheloidzelligen, tuberkuloiden Reaktionen in Lymphknoten bei malignen Geschwülsten. Frankf. Z. Path. 70, 187-200 (1959)
62. ZEHNDER, D.: Über Krebsentwicklung in Lymphdrüsen. Virchows Arch. 119, 261-270 (1890)

6. LEBENSLAUF

Am 19. Sept. 1949 wurde ich als zweiter Sohn des Oberst i. G. a. D. und Kaufmanns Joachim von Schön-Angerer und seiner Ehefrau Ursula-Christine, geb. Narjes in München geboren.

Von Ostern 1956 bis März 1957 besuchte ich die Volksschule Kästnerstraße in Hannover. Zu Ostern 1957 wechselte ich in die Freie Waldorfschule in Hannover über, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Am 1. Oktober 1969 trat ich als Sanitätsoffiziersanwärter in die Bundeswehr ein.

Am 11. Dezember 1970 heiratete ich meine Frau Angelika, geb. Herzog-Meyhoeffer, medizinisch-technische-Assistentin.

Am 13. November 1972 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 14. März 1974, die zahnärztliche Vorprüfung am 21. März 1975 in Mainz ab, und am 23. Januar 1978 absolvierte ich in Mainz die zahnärztliche Prüfung.

Am 1. März 1978 begann ich meine Tätigkeit als Assistent in einer kassenzahnärztlichen Praxis in Kassel.

In den Jahren 1972, 1975 und 1978 wurden uns drei Kinder geboren.

Herrn Prof. Dr. J. Löhr bin ich für die Anregungen zum Dissertationsthema in besonderem Maße dankbar. Ebenso gilt ihm mein Dank für seine hilfreiche Unterstützung in allen Stadien meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. K. Paulini danke ich für die freundliche Erstellung seines Gutachtens.

Auch Herrn Dr. med. Scheid sei für seine freundliche Hilfe in statistischen Fragen gedankt.

Herstellung: MDM — Kassel